
(11) Número de Publicação: **PT 1381590 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 237/30 (2006.01) **C07C 255/59** (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01) **C07D 213/74** (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01) **C07D 333/36** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2002.04.15**

(30) Prioridade(s): **2001.04.16 US 284026 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.01.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.06.20**
052/2007

(73) Titular(es):

SCHERING CORPORATION

2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH

NEW JERSEY 07033-0530 **US**

PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC. **US**

(72) Inventor(es):

JOHN J. BALDWIN **US**

ARTHUR G. TAVERAS **US**

CYNTHIA J. AKI **US**

RICHARD W. BOND **US**

JIANPING CHAO **US**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **CICLOBUTENO-1, 2-DIONAS 3, 4-DISUBSTITUÍDAS COPMO LIGANDOS DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS CXC**

(57) Resumo:

RESUMO

**"CICLOBUTENO-1,2-DIONAS 3,4-DIISUBSTITUÍDAS COMO LIGANDOS
DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS CXC"**

São descritos compostos com a Fórmula (I) ou um seu sal ou um solvato aceitável do ponto de vista farmacêutico que é útil para o tratamento de doenças mediadas por quimioquinas, tais como patologias inflamatórias agudas e crónicas e o cancro.



DESCRIÇÃO

**"CICLOBUTENO-1,2-DIONAS 3,4-DIISSUBSTITUÍDAS COMO LIGANDOS
DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS CXC"**

REFERÊNCIA CRUZADA A UM PEDIDO RELACIONADO

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos EUA 60/284.026, entrado a 16 de Abril de 2001.

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito a novos compostos substituídos de ciclobutenodiona, a composições farmacêuticas que contêm os compostos, e à utilização dos compostos e das formulações no tratamento de doenças mediadas por quimioquinas CXC.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As quimioquinas são citoquinas quimiotáticas que são libertadas por uma grande diversidade de células para atraírem macrófagos, células T, eosinófilos, basófilo, neutrófilos e células endoteliais para os locais de inflamação e de crescimento de tumores. Existem dois tipos principais de quimioquinas, as quimioquinas CXC e as quimioquinas CC. A classe depende de as duas primeiras

cisteínas serem separadas por um único aminoácido (quimioquinas CXC) ou serem adjacentes (quimioquinas CC). Incluem-se nas quimioquinas CXC a interleucina 8 (IL-8), a proteína activadora de neutrófilos 1 (NAP-1), a proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2), a GRO α , a GRO β , a GRO γ , a ENA-78, a GCP-2, a IP-10, a MIG e a PF4. Incluem-se nas quimioquinas CC a RANTES, a MIP-1 α , a MIP-2 β , a proteína 1 quimiotática de monócitos (MCP-1), a MCP-2, a MCP-3 e a eotaxina. Sabe-se que os membros individuais das famílias de quimioquinas se ligam a pelo menos um receptor de quimioquina, ligando-se em geral as quimioquinas CXC a membros da classe de receptores CXCR, e as quimioquinas CC a membros da classe de receptores CCR. Por exemplo, a IL-8 liga-se aos receptores CXCR-1 e CXCR-2.

Uma vez que as quimioquinas CXC promovem a acumulação e a activação de neutrófilos, estas quimioquinas têm sido implicadas numa larga gama de patologias inflamatórias agudas e crónicas incluindo a psoriase e a artrite reumatóide. Baggioolini et al., FEBS Lett. **307**, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. **12**, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. **9**, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. **87**, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. **146**, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet **341**, 643 (1993).

As quimioquinas ELRCXC incluindo a IL-8, a GRO α , a GRO β , a GRO γ , a NAP-2, e a ENA.78 (Strieter et al. 1995 JBC **270** págs. 27348-57) também têm sido implicadas na indução de angiogénesis tumoral (crescimento de novos vasos

sanguíneos). Crê-se que todas estas quimioquinas exercem as suas acções ligando-se ao receptor CXR2 acoplado proteína G transmembranar (também conhecido como IL-8RB), enquanto a IL-8 também se liga a CXCR1 (também conhecido como IL-8RA). Desta forma, a sua actividade angiogénica é devida à sua ligação a, e á activação de, CXCR2, e possivelmente de CXCR1 para a IL-8, expressa sobre a superfície das células endoteliais vasculares (as EC) nos vasos circundantes.

Demonstrou-se a produção de quimioquinas ELRCXC por parte de muitos tipos diferentes de tumores, e a sua produção tem sido correlacionada com um fenótipo mais agressivo (Inoue et al. 2000 Clin. Cancer Res. **6** págs. 2104-2119) e com prognósticos reservados (Yoneda et al. 1998 J. Nat. Cancer Inst. **90** págs. 447-454). As quimioquinas são factores quimiotáticos potentes e demonstrou-se que as quimioquinas ELRCXC induzem a quimiotaxia nas EC. Assim, estas quimioquinas induzem provavelmente a quimiotaxia das células endoteliais em direcção ao seu local de produção do tumor. Este pode ser um Passo Crítico na indução da angiogénesse por parte do tumor. Os inibidores de CXCR2 ou os inibidores duais de CXCR2 e de CXCR1 inibirão a actividade angiogénica das quimioquinas ELRCXC e portanto bloquearão o crescimento do tumor. Esta actividade contra tumores tem sido demonstrada para anticorpos contra a IL-8 (Arenberg et al. 1996 J Clin Invest **97** págs. 2792-2802), pela ENA-78 (Arenberg et al. 1998 J Clin Invest **102** p. 465-72), e pela GRO α (Haghnegahdar et al. J. Leukoc. Biology 2000 **67** págs. 53-62).

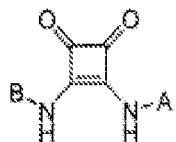
Muitas células tumorais também demonstraram expressar a CXCR2 e portanto as células tumorais também podem promover o seu próprio crescimento quando elas segregam quimioquinas ELRCXC. Assim, em conjunto com o efeito de diminuir a angiogéneses, os inibidores de CXCR2 podem também inibir directamente o crescimento das células tumorais.

Os receptores de quimioquinas CXC representam portanto alvos promissores para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios e anti-tumorais.

Continua a haver uma necessidade de compostos que sejam capazes de modular a actividade dos receptores de quimioquinas CXC. Por exemplo, as condições associadas a um aumento de produção de IL-8 (que é responsável pela quimiotaxia dos subconjuntos de neutrófilos e de células T em direcção ao local de inflamação e pelo crescimento de tumores) beneficiariam da utilização de compostos que fossem inibidores de ligação a receptores de IL-8.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

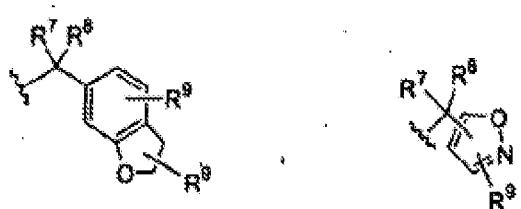
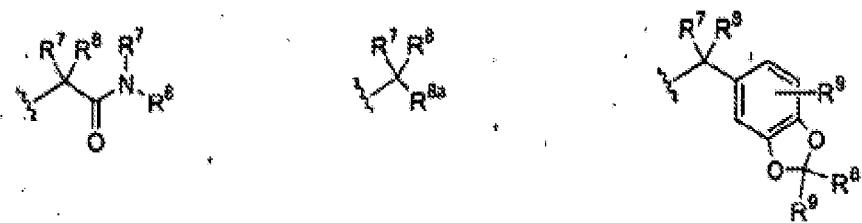
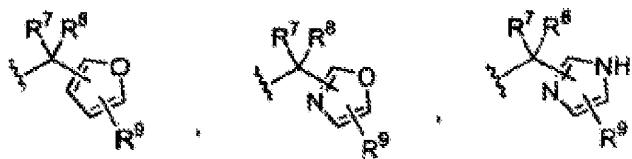
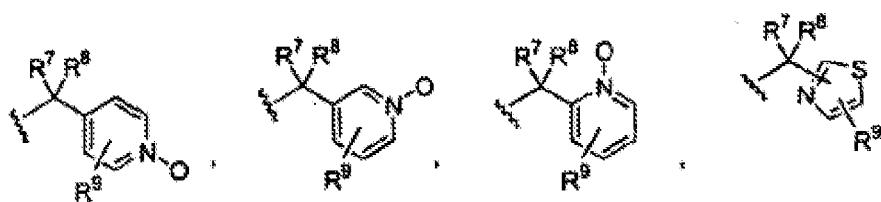
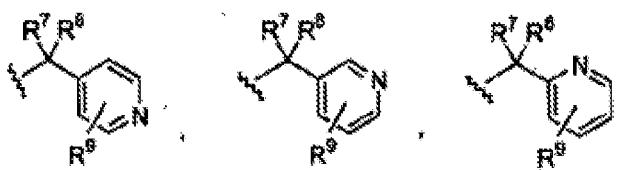
Esta invenção proporciona compostos com a Fórmula (I):

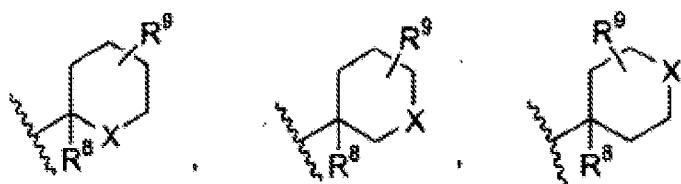
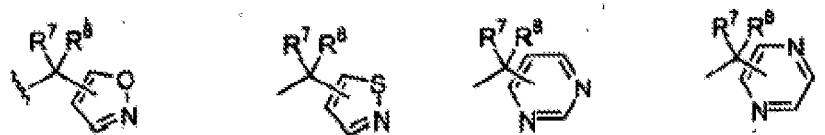
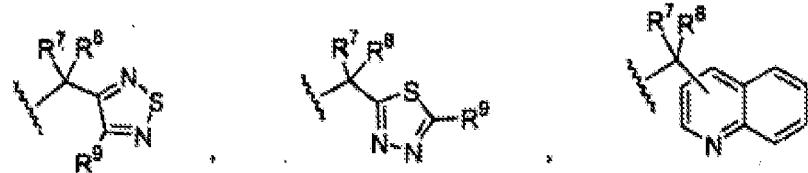
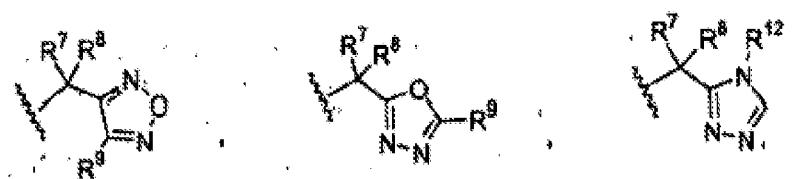


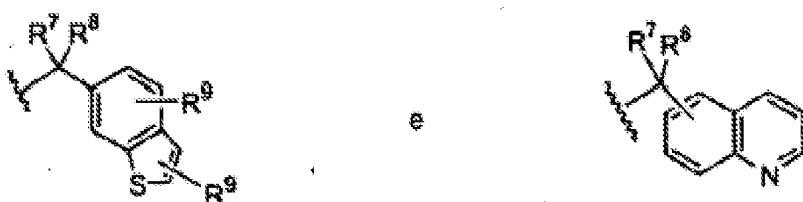
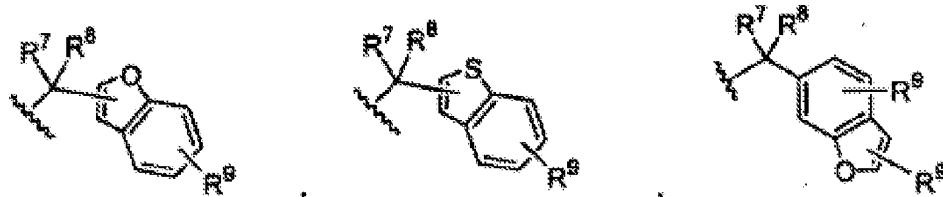
(I)

ou um seu sal ou um solvato aceitável do ponto de vista farmacêutico em que

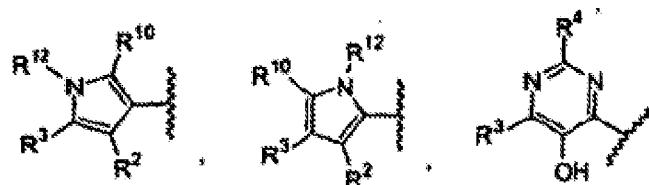
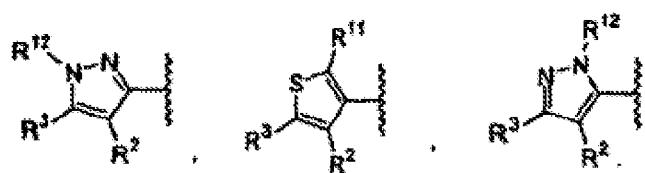
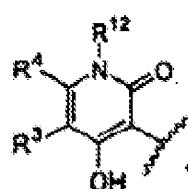
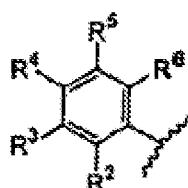
A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por

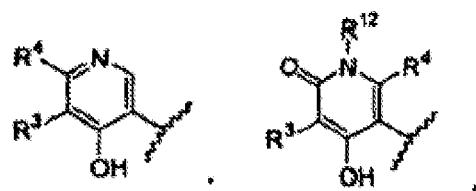


 $n = 0 - 6$  $X = O, NH, S$  $n = 1 - 6$ 

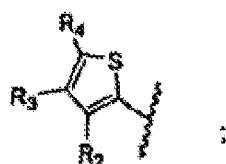


B seja selecionado de entre o conjunto
constituído por



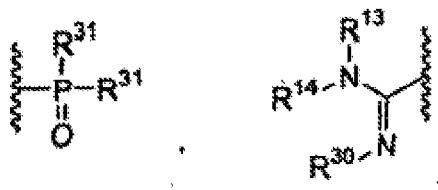
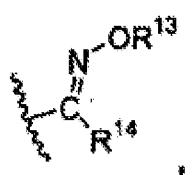


e

 R^2 seja OH;

R^3 seja seleccionado de entre o conjunto
 $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ e $-C(O)NR^{13}OR^{14}$;

R^4 seja seleccionado de entre o conjunto
constituído por hidrogénio, ciano, halogéneo, alquilo,
alcoxilo, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$,
 $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,



$-NHC(O)R^{13}$, arilo não substituído ou substituído,
e heteroarilo não substituído ou substituído

em que os substituintes dos grupos R³ e R⁴ substituídos sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R⁹;

R⁵ e R⁶ sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, ciano, um grupo arilo substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes nos grupos R⁵ e R⁶ substituídos sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por: 1-6 grupos R⁹;

R⁷ e R⁸ sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilaquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquilalquilo substituído ou não substituído, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, fluoroalquilo, alcinilo, alcinilalquilo, alcenilo, alcenilalquilo e cicloalcenilo, em que os substituintes dos grupos R⁷ e R⁸ substituídos sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por

- a) H,
- b) halogéneo,
- c) $-CF_3$,
- d) $-COR^{13}$,
- e) $-OR^{13}$
- f) $-NR^{13}R^{14}$,
- g) $-NO_2$,
- h) $-CN$,
- i) $-SO_2OR^{13}$,
- j) $-Si(alquilo)_3$,
- k) $-Si(arilo)_3$,
- l) $-(R^{13})_2R^{14}Si$,
- m) $-CO_2R^{13}$,
- n) $-C(O)NR^{13}R^{14}$;
- o) $-SO_2NR^{13}R^{14}$;
- p) $-SO_2R^{13}$;
- q) $-OC(=O)R^{13}$;
- r) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$;
- s) $-NR^{13}C(O)R^{14}$;
- t) $-NR^{13}CO_2R^{14}$;

R^{8a} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cilcoalquilalquilo;

R^9 seja seleccionado independentemente de entre 1-6 do conjunto constituído por:

- a) $-R^{13}$,

b) halogéneo,

c) $-CF_3$,

d) $-COR^{13}$,

e) $-OR^{13}$

f) $-NR^{13}R^{14}$,

g) $-NO_2$,

h) $-CN$,

i) $-SO_2R^{13}$,

j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$;

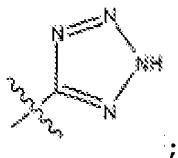
k) $-NR^{13}COR^{14}$;

l) $-CONR^{13}R^{14}$;

m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$;

n) $-CO_2R^{13}$; e

o)



R^{10} e R^{11} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ e ciano;

R^{12} seja hidrogénio, $-OC(O)R^{13}$, ou um arilo não substituído ou substituído, um heteroarilo não substituído ou substituído, um arilalquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilo não substituído ou substituído, um

alquilo não substituído ou substituído, um cicloalquil-alquilo não substituído ou substituído ou um heteroarilalquilo não substituído ou substituído,

em que os substituintes dos grupos R¹² substituídos sejam iguais ou diferentes e seja seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R⁹;

R¹³ e R¹⁴ sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquialquilo substituído ou não substituído, e fluoroalquilo substituído ou não substituído, ou

R¹³ e R¹⁴ possam ser tomados em conjunto quando ambos se ligam a um átomo de azoto, para formar um anel heterocíclico com 3 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto,

em que os substituintes nos grupos R¹³ e R¹⁴ substituídos sejam iguais ou diferentes e seleccionados independentemente de entre 1-6 de entre H, alquilo, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -CO(O)R¹⁵,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ e halogéneo;

R^{15} e R^{16} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, cicloalquilo e heteroarilo;

R^{17} seja $-\text{SO}_2\text{alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{arilo}$, $-\text{SO}_2\text{cicloalquilo}$ ou $-\text{SO}_2\text{heteroarilo}$;

R^{30} seja alquilo, cicloalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$;

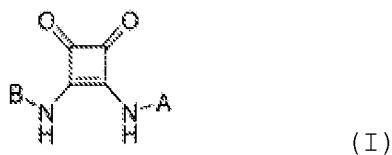
R^{31} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, e cicloalquilo substituído ou não substituído;

em que os substituintes dos grupos R^{31} substituídos sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R^9 ; e

t seja 0, 1, ou 2.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Esta invenção proporciona compostos com a fórmula (I):



ou os seus sais ou solvatos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, em que os substituintes foram definidos na Descrição Resumida da Invenção

Outro aspecto da invenção presente é uma composição farmacêutica incluindo o composto com a fórmula (I) em combinação ou em associação com um veículo ou um diluente aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Outro aspecto da invenção presente é um método de se tratar uma doença mediada por uma α-quimioquina num mamífero, que inclua administrar-se a um paciente que dela necessite, uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico do composto com a fórmula (I), ou de um seu sal ou solvato aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Incluem-se nos exemplos de doenças mediadas por quimioquinas a psoriase, a dermatite atópica, a asma, a doença crónica obstrutiva dos pulmões, o síndrome de insuficiência respiratória dos adultos, a artrite, a doença inflamatória dos intestinos, a doença de Crohn, a colite ulcerosa, o choque séptico, o choque endotóxico, a sepsia Gram negativa, o síndrome de choque tóxico, a apoplexia, os danos de reperfusão cardíaca e renal, a glomerulonefrite ou a trombose, a reacção do transplante contra o hospedeiro, as rejeições de alo-transplantes e a malária.

Outro aspecto da invenção presente é um método de se tratar o cancro, que inclua administrar-se a um paciente que dela necessite, em simultâneo ou sequencialmente, uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de (a) um composto com a fórmula (I), e (b) um agente que afecte os microtúbulos ou um agente antineoplásico ou um agente anti-angiogénese ou um inibidor de quinase de receptor VEGF ou anticorpos contra o receptor VEGF ou interferão, e/ou (c) radiação.

Em concretizações adicionais, combina-se um composto com a fórmula (I) com um ou mais dos seguintes agentes antineoplásicos: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Cytoxan®), temozolamida, taxotere ou Vincristina.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona um método de se tratar o cancro, que inclui administrar-se em simultâneo ou sequencialmente, uma quantidade eficaz de (a) um composto com a fórmula (I), e (b) um agente que afecte os microtúbulos (por exemplo o paclitaxel).

A não ser quando se indique algo em contrário, as definições que se seguem aplicam-se todo ao longo da especificação presente e das reivindicações. Estas definições aplicam-se quer o termo ou expressão sejam utilizados por si próprios, quer o termo ou expressão sejam utilizados em combinação com outros termos ou expressões. Desta forma,

o termo "alquil(o)" aplica-se quer a "alquilo", quer às porções alquílicas de "alcoxilo", etc.

Quando uma qualquer variável (por exemplo R^2) ocorre mais do que uma vez num substituinte qualquer, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Para além disto, as combinações de substituintes e/ou variáveis só são permitidas quando dessas combinações resultarem compostos estáveis.

"Paciente" inclui tanto seres humanos como outros mamíferos.

"Mamífero" significa seres humanos e outros animais. De preferência, mamífero refere seres humanos.

"Alquilo" significa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificado, contendo o número de átomos de carbono designado. Quando o número de átomos de carbono não for designado, pretende significar-se 1 a 20 átomos de carbono. Os grupos alquilo preferidos contêm 1 a 12 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquilo mais preferidos contêm 1 a 6 átomos de carbono na cadeia.

"Alcoxilo" significa um grupo alquil-O no qual o alquilo seja tal como se definiu acima. Incluem-se nos exemplos não limitativos de grupos alcoxilo, ou grupos metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, e n-

butoxilo. A ligação à parte restante da espécie é feita por intermédio do oxigénio etéreo.

"Alcenilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, e que pode ser linear ou ramificado. Quando não for especificado o número de átomos de carbono, pretende-se que isso signifique entre 2 e 20 átomos de carbono. Os grupos alcenilo preferidos possuem entre 2 e 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente entre 2 e 6 átomos de carbono na cadeia. Incluem-se nos exemplos, não limitativos, de grupos alcenilo adequados, os grupos etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo e decenilo.

"Alcinilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, e que pode ser linear ou ramificado. Quando não for especificado o número de átomos de carbono, pretende-se que isso signifique entre 2 e 15 átomos de carbono. Os grupos alcenilo preferidos possuem entre 2 e 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente entre 2 e 4 átomos de carbono na cadeia. Incluem-se nos exemplos, não limitativos, de grupos alcenilo adequados, os grupos etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, e decinilo.

"Arilo" significa um sistema anelar aromático monocíclico ou multicíclico contendo entre cerca de 6 e

cerca de 14 átomos de carbono, de preferência entre cerca de 6 e cerca de 10 átomos de carbono. Incluem-se nos exemplos não limitativos de grupos arilo adequados, os grupos fenilo, naftilo, indenilo, tetra-hidronaftilo, indanilo, antracenilo, fluorenilo, e outros semelhantes.

"Arilalquilo" significa um grupo aril-alquilo em que os grupos arilo e alquilo sejam tal como foram definidos. Incluem-se nos exemplos não limitativos de grupos arilalquilo adequados os grupos benzilo, fenetilo e naftilenilmetilo. A ligação à parte restante da espécie é feita pelo grupo alquilo.

"Cicloalquilo" significa um sistema anelar não aromático contendo entre 3 e 10 átomos de carbono e entre um e três anéis, de preferência 5 a 10 átomos de carbono. Os grupos cicloalquilo preferidos contêm 5 a 7 átomos anelares. Incluem-se nos exemplos não limitativos de grupos cicloalquilo adequados os grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, norbornilo, adamantilo, e outros semelhantes.

"Cicloalquilalquilo" significa um grupo cicloalquilo ligado à espécie química por intermédio de um grupo alquilo. Incluem-se nos exemplos não limitativos ciclopropilmetilo, ciclo-hexilmetilo e outros semelhantes.

"Cicloalcenilo" significa um sistema anelar monocíclico ou multicíclico não aromático constituído por 3

a 10 átomos de carbono, de preferência por 5 a 10 átomos de carbono, que contenha pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Incluem-se nos anéis cicloalcenilo preferidos aqueles que contêm 5 a 7 átomos anelares. Incluem-se nos exemplos não limitativos de grupos cicloalquilo, ciclo-pentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, norbornenilo e outros semelhantes.

"Cicloalcenilo" significa um sistema anelar monocíclico ou multicíclico não aromático constituído por 3 a 10 átomos de carbono, de preferência por 5 a 10 átomos de carbono, que contenha pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Incluem-se nos anéis cicloalcenilo preferidos aqueles que contêm 5 a 7 átomos anelares. Exemplos não limitativos de grupos cicloalquilo incluem ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, norbornenilo e outros semelhantes.

"Halo" significa grupos fluoro, cloro, bromo ou iodo. São preferidos fluoro, cloro e bromo e são mais preferidos fluoro e cloro.

"Halogéneo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo. São preferidos flúor, cloro e bromo e são mais preferidos flúor e cloro.

"Haloalquilo" significa um grupo alquilo tal como se definiu acima, em que um ou mais dos seus átomos de hidrogénio esteja substituído por um grupo halo tal como se definiu acima.

"Heterociclico" ou "heterocíclico" significa um sistema anelar não aromático saturado, monocíclico ou multicíclico, constituído por 3 a 10 átomos anelares, de preferência por 5 a 10 átomos anelares, no qual um ou mais dos átomos do sistema anelar seja um elemento diferente de carbono, por exemplo azoto, oxigénio ou enxofre, por si só ou em combinação. Não existem átomos de oxigénio e/ou de enxofre adjacentes no sistema anelar. Os heterociclicos preferidos contêm 5 ou 6 átomos anelares. Os prefixos aza, oxa ou tia, antes do nome de base do heterociclico, significam que está presente pelo menos um átomo, respectivamente de azoto, de oxigénio ou de enxofre, como átomo anelar.

O átomo de azoto ou de enxofre do heterociclico pode ser opcionalmente oxidado ao correspondente N-óxido, S-óxido, ou S,S-dióxido. Incluem-se como exemplos não limitativos de anéis heterociclico monocíclicos, piperidilo, pirolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2,4-dioxolanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidropiranilo, e outros semelhantes.

Pretende-se que a expressão grupo funcional ácido heterocíclico inclua grupos tais como pirrole, imidazole, triazole, tetrazole, e outros semelhantes.

"Heteroarilo" significa um sistema anelar

monocíclico ou multicíclico constituído por 5 a 14 átomos anelares, de preferência por 5 a 10 átomos anelares, em que um ou mais dos átomos do anel seja um elemento diferente de carbono, por exemplo azoto, oxigénio ou enxofre, por si só ou em combinação. Os heteroarilos preferidos contêm 5 ou 6 átomos anelares. Os prefixos aza, oxa ou tia, antes do nome de base do heterociclico, significam que está presente pelo menos um átomo, respectivamente de azoto, de oxigénio ou de enxofre, como átomo anelar. Um átomo de azoto de um heteroarilo pode ser opcionalmente oxidado ao correspondente N-óxido. Incluem-se nos exemplos não limitativos de heteroarilos adequados, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-triadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, e outros semelhantes.

"Heteroarilalquilo" significa um grupo heteroaril-alquilo, em que a ligação à parte restante da espécie química seja feita através do grupo alquilo.

Podem formar-se N-óxidos num azoto terciário presente num substituinte R, ou em =N- num substituinte anelar heteroarilo, e eles estão incluídos na fórmula I.

O termo "precursor", tal como se utiliza no documento presente, representa compostos que são rapidamente transformados *in vivo* no composto de que derivam com a fórmula acima, por exemplo por hidrólise no sangue. Encontra-se uma descrição pormenorizada em T. Higuchi e V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. **14** da A.C.S: Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, ambos os quais se incorporaram neste documento, por citação.

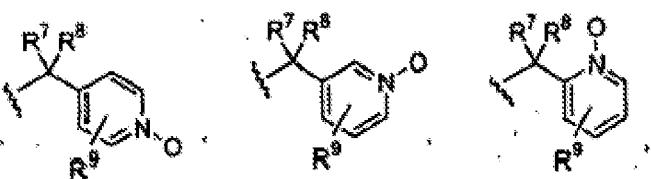
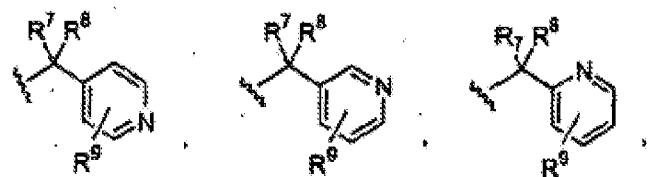
Tal como se utiliza neste documento, pretende-se que o termo "composição" inclua um produto que contenha os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directa ou indirectamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Para além disto, "Bn" representa benzilo.

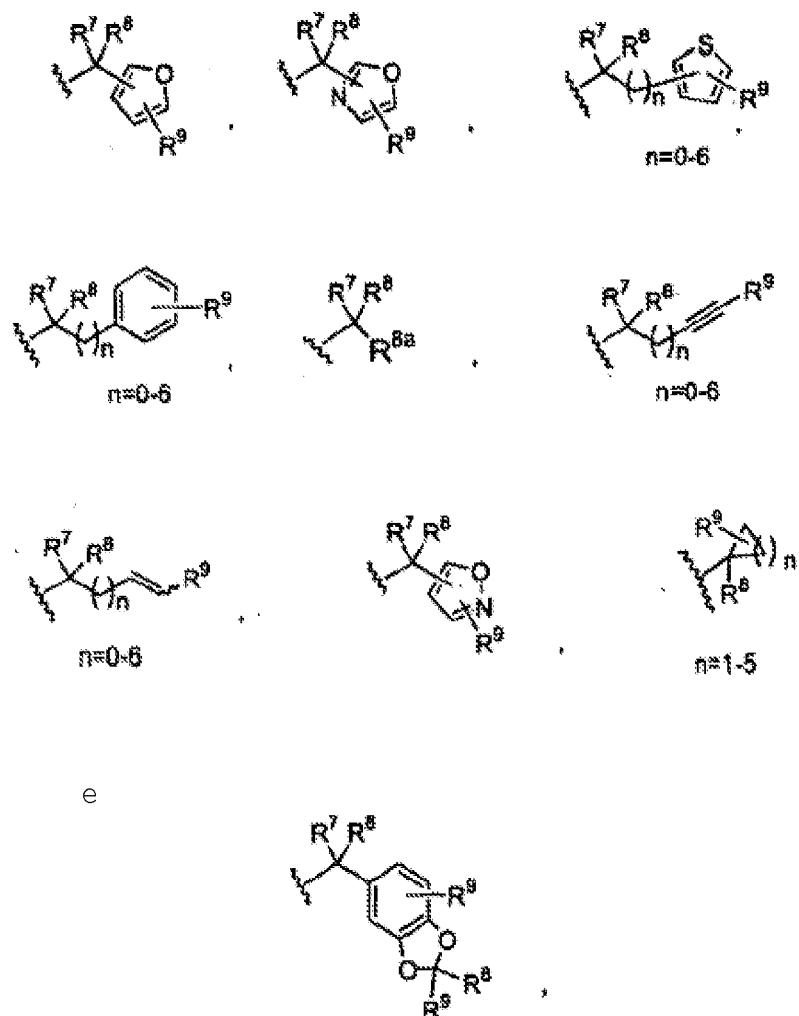
R¹³ e R¹⁴ quando tomados em conjunto com o azoto a que se ligam nos grupos -NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_tNR¹³R¹⁴, -NHSO₂NR¹³R¹⁴ formam de preferência um anel heterocíclico saturado com 3 a 7 elementos, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente mais um ou dois heteroátomos cada um dos quais seleccionado independentemente de entre O, S ou NR¹⁸, em que R¹⁸ seja seleccionado de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹ e -C(O)NR¹⁹R²⁰,

em que R^{19} e R^{20} sejam iguais ou diferentes e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre alquilo, arilo e heteroarilo, em que os substituintes dos substituintes ciclizados R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes, e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre 1 a 3 alquilo, arilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcossalcoxilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e halogéneo, e em que R^{15} e R^{16} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo.

Num conjunto preferido de compostos com a fórmula (I),

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:





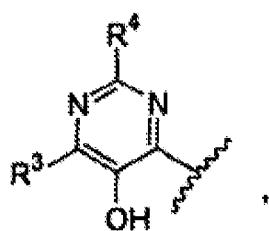
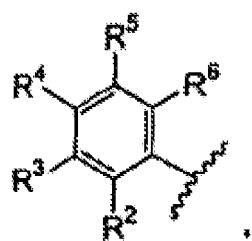
em que,

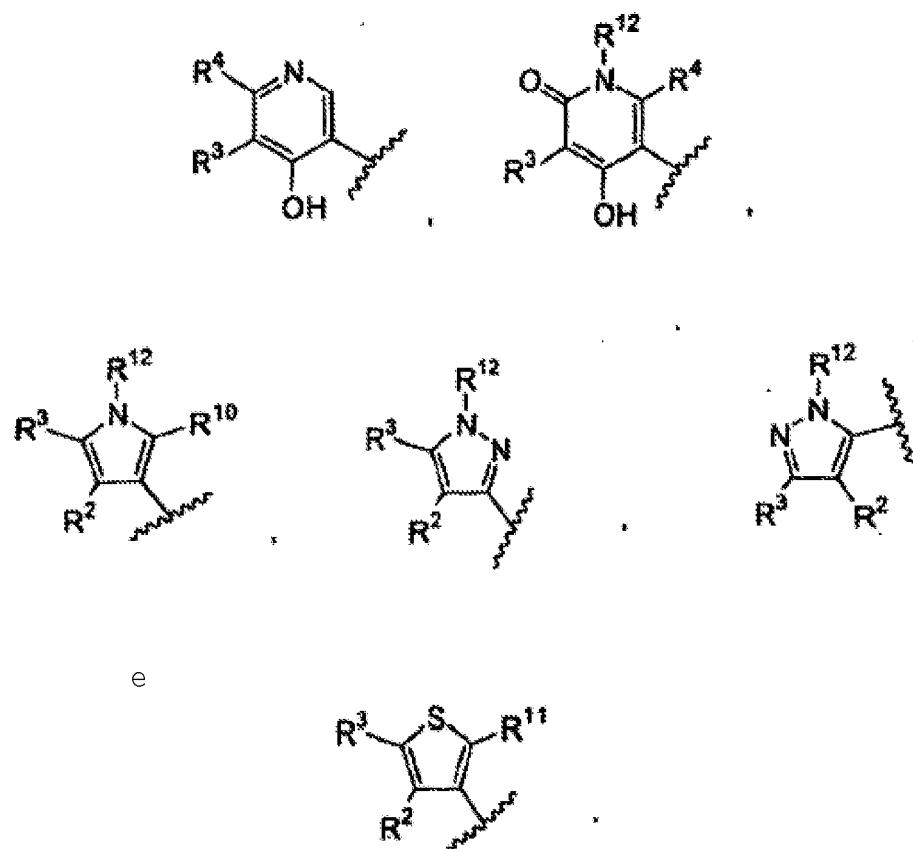
R^7 e R^8 sejam iguais ou diferentes e sejam selecionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, fluoroalquilo, alcinilo, alcenilo e cicloalcenilo,

em que os referidos substituintes R^7 e R^8 sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por:

- a) ciano;
- b) $-CO_2R^{13}$,
- c) $-C(O)NR^{13}R^{14}$,
- d) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
- e) $-NO_2$,
- f) $-CF_3$,
- g) $-OR^{13}$,
- h) $-NR^{13}R^{14}$,
- i) $-O(C=O)R^{13}$;
- j) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$, e
- k) halogéneo, e

B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:





em que R^2 a R^6 e R^{10} a R^{14} sejam tal como se definiram acima.

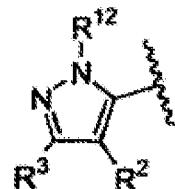
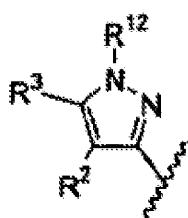
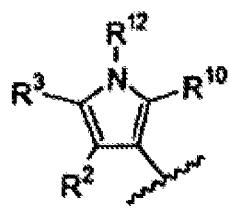
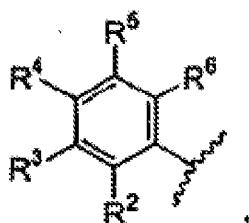
Mais preferivelmente,

R^7 e R^8 sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre H, alquilo, fluoroalquilo tal como $-CF_3$ e CF_2CH_3 ; cicloalquilo, e cicloalquilalquilo, tais como, por exemplo, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopripilmetilo e ciclo-hexilo, e

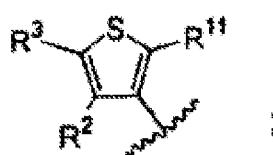
Os R^9 sejam iguais ou diferentes e sejam 1 a 3 grupos seleccionados de entre o conjunto constituído por H,

halogéneo, alquilo, cicloalquilo, $-CF_3$, ciano, $-OCH_3$, e $-NO_2$;

B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



e



em que:

R^2 é OH;

R^3 é $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 é H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$, halogéneo, ou $-CF_3$;

R^5 é H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogéneo ou ciano;

R^6 é H, alquilo ou $-CF_3$;

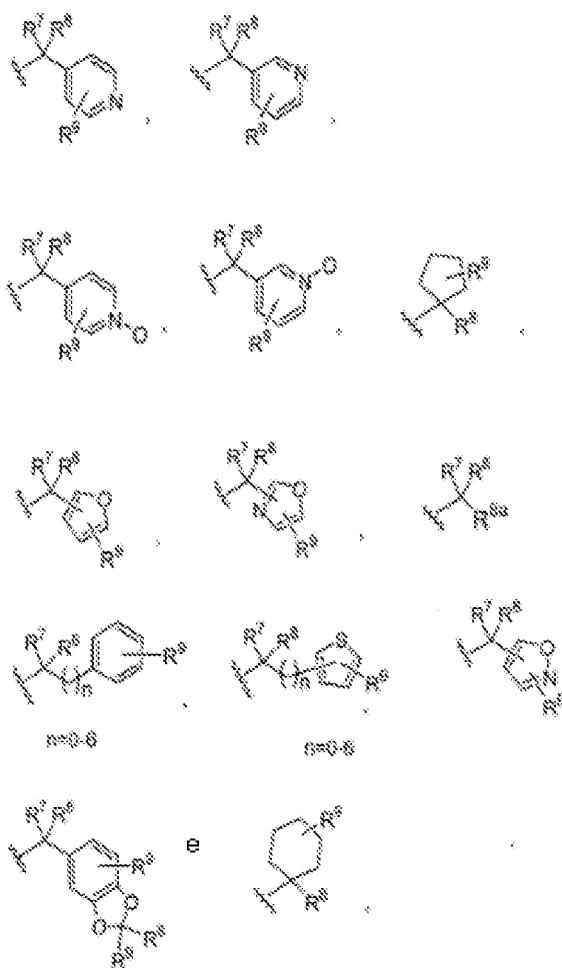
R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, $-CF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-COR^{13}$, e ciano;

R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre metilo, etilo e isopropilo; ou

R^{13} e R^{14} sejam tomados em conjunto com o átomo de azoto a que se ligam nos grupos $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ formem de preferência um anel heterocíclico saturado com 3 a 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre O, S ou NR^{18} , em que R^{18} seja seleccionado de entre H, arilo, heteroarilo, $-CO(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, e $-C(O)NR^{19}R^{20}$, em que R^{19} e R^{20} sejam iguais ou diferentes e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre alquilo, arilo e heteroarilo, em que os substituintes nos grupos R^{13} e R^{14} ciclizados sejam iguais ou diferentes, e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre 1 a 3 alquilo, arilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-

quilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-\text{CO(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NHC(O)R}^{15}\text{R}^{16}$ e halogéneo, e em que R^{15} e R^{16} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo.

Ainda mais preferivelmente, A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



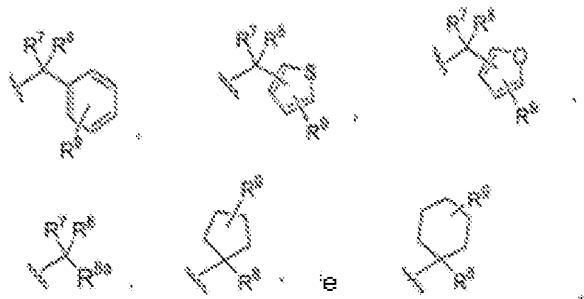
em que,

R^7 seja H, fluoroalquilo, alquilo ou cicloalquilo;

R^8 seja H, alquilo, $-CF_2CH_3$ ou $-CF_3$;

R^9 seja H, F, Cl, Br, alquilo ou $-CF_3$.

Ainda mais preferivelmente A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



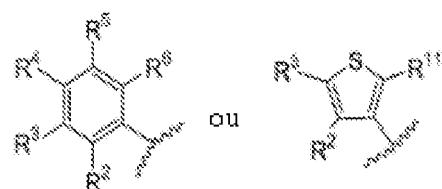
em que:

R^7 seja H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;

R^8 seja H;

R^9 seja H, F, Cl, Br, ou $-CF_3$.

B seja:



em que:

R^2 seja OH, ;

R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, ;

R^4 seja H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$ ou $-CF_3$;

R^5 seja H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogéneo ou ciano; e

R^6 seja H, alquilo ou $-CF_3$; e

R^{11} seja H, halogéneo ou alquilo;

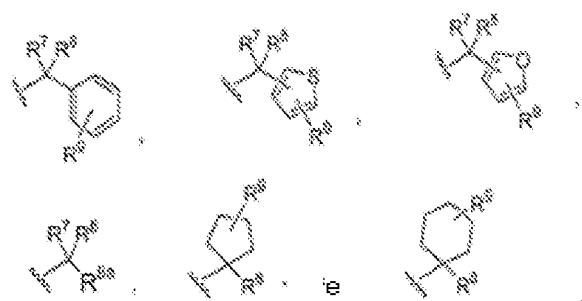
R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre metilo, etilo e isopropilo; ou

R^{13} e R^{14} sejam tomados em conjunto com o átomo de azoto a que se ligam nos grupos $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ formem de preferência um anel heterocíclico saturado com 3 a 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre O, S ou NR^{18} , em que R^{18} seja seleccionado de entre H, arilo, heteroarilo, $-CO(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, e $-C(O)NR^{19}R^{20}$, em que R^{19} e R^{20} sejam iguais ou diferentes e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre alquilo, arilo e

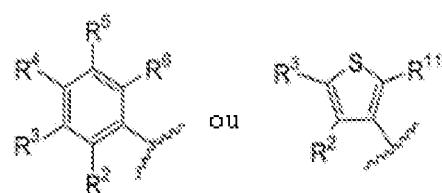
heteroarilo, em que os substituintes nos grupos R¹³ e R¹⁴ ciclizados sejam iguais ou diferentes, e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre 1 a 3 alquilo, arilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -CO(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO_(t)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -NHC(O)R¹⁵R¹⁶ e halogéneo, e em que R¹⁵ e R¹⁶ sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo.

Ainda mais preferido,

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por



e B seja:



em que:

R^2 seja OH;

R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 seja H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$ ou $-CF_3$;

R^5 seja H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogéneo ou ciano; e

R^6 seja H, $-CF_3$ ou alquilo; e

R^7 seja H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo ou t-butilo;

R^8 seja H;

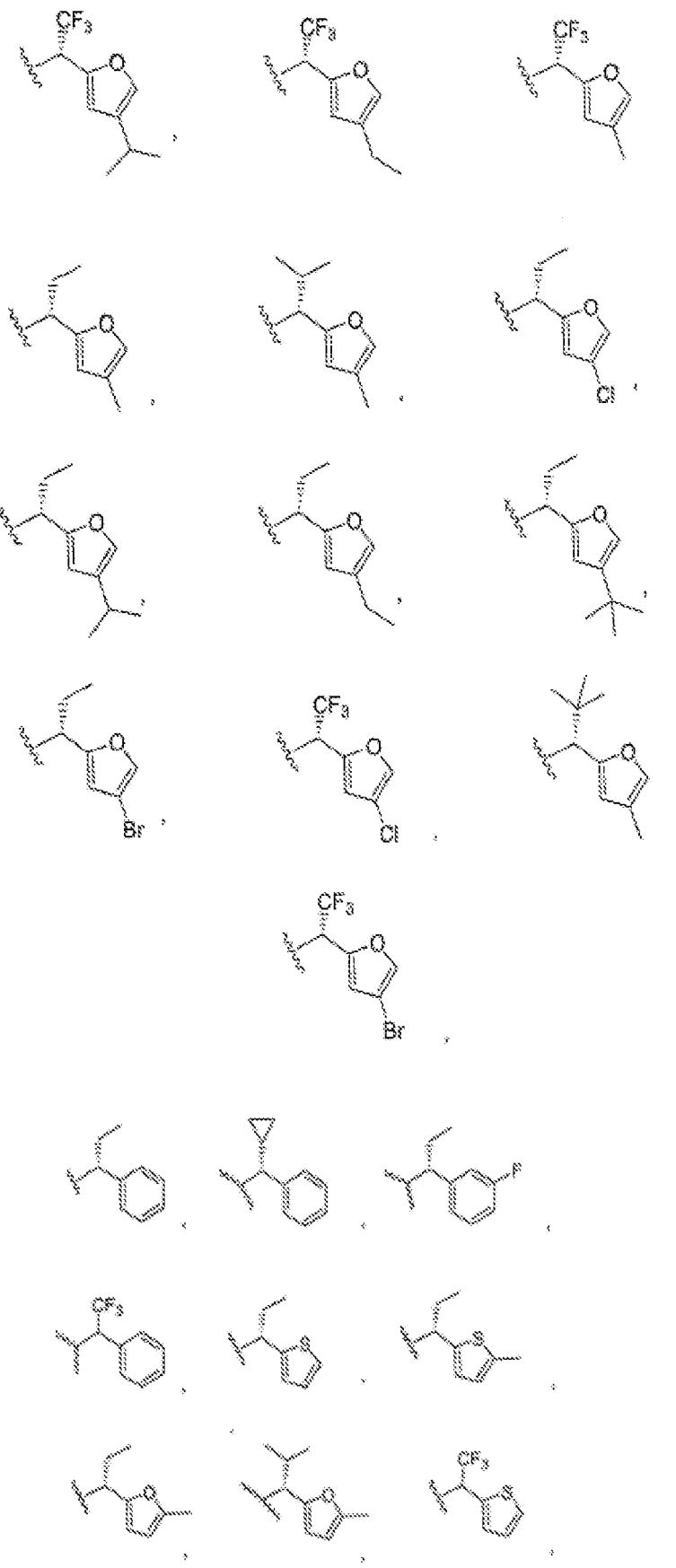
R^9 seja H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo ou $-CF_3$.

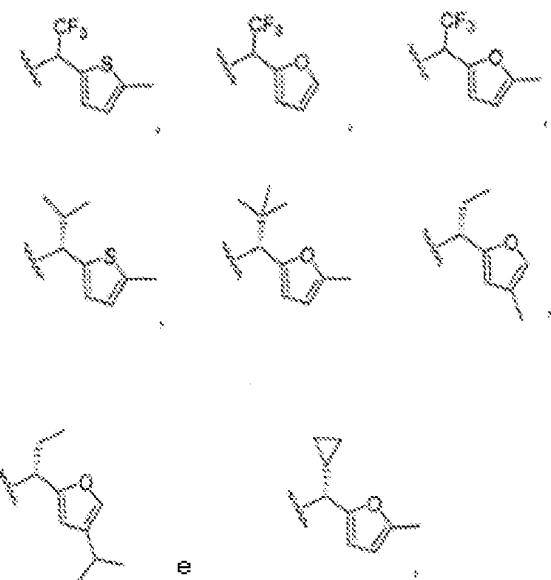
R^{11} seja H, halogéneo ou alquilo; e

R^{13} e R^{14} sejam independentemente metilo ou etilo.

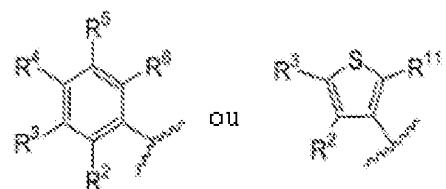
De preferência,

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:





e B seja



em que:

R^2 seja OH;

R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 seja H, -CH₃ ou -CF₃;

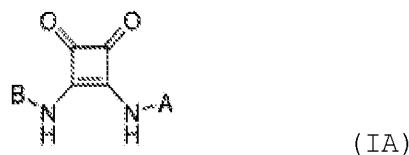
R^5 seja H , ou ciano;

R^6 seja H, $-CF_3$ ou $-CH_3$;

R^{11} seja H; e

R^{13} e R^{14} sejam metilo.

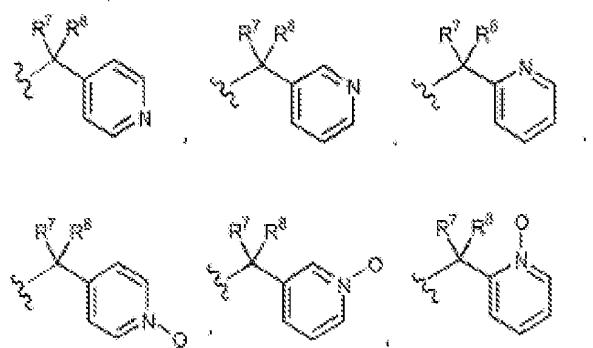
A concretização N°. 1 diz respeito a métodos de tratamento descritos acima, utilizando a fórmula I, excepto que os compostos utilizados têm a fórmula IA:

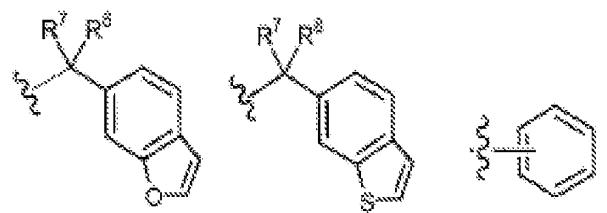
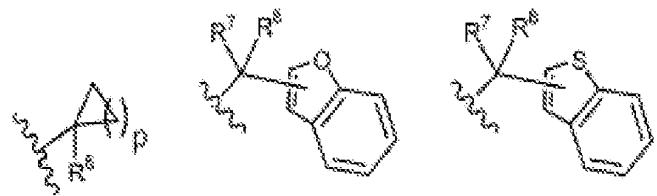
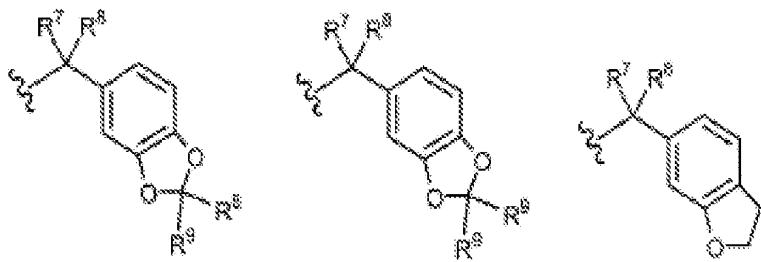
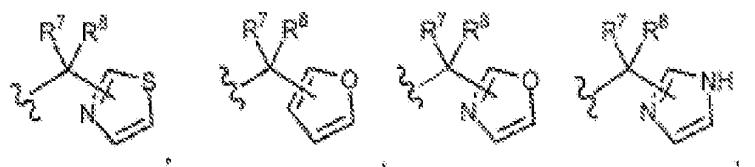


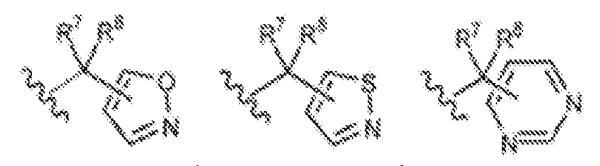
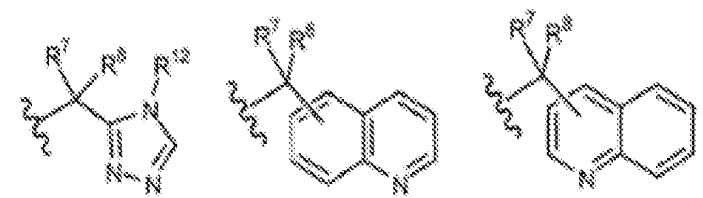
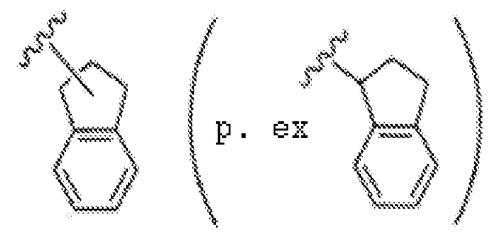
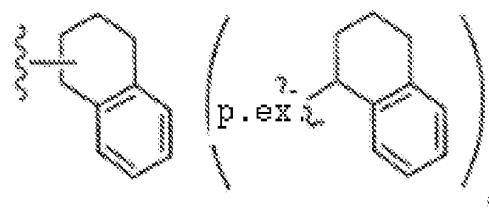
bem como aos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico (por exemplo o sal de sódio ou o de cálcio), e a solvatos destes, em que:

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:

(1)

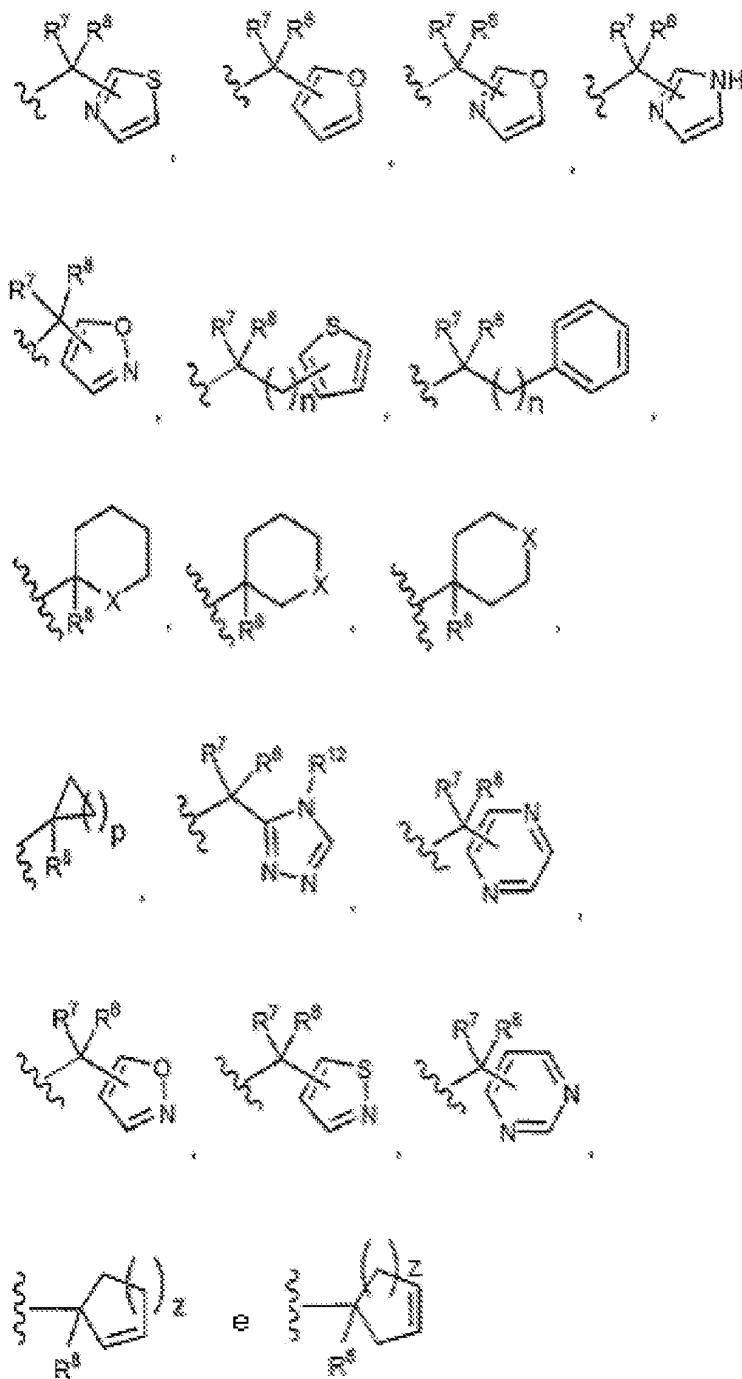






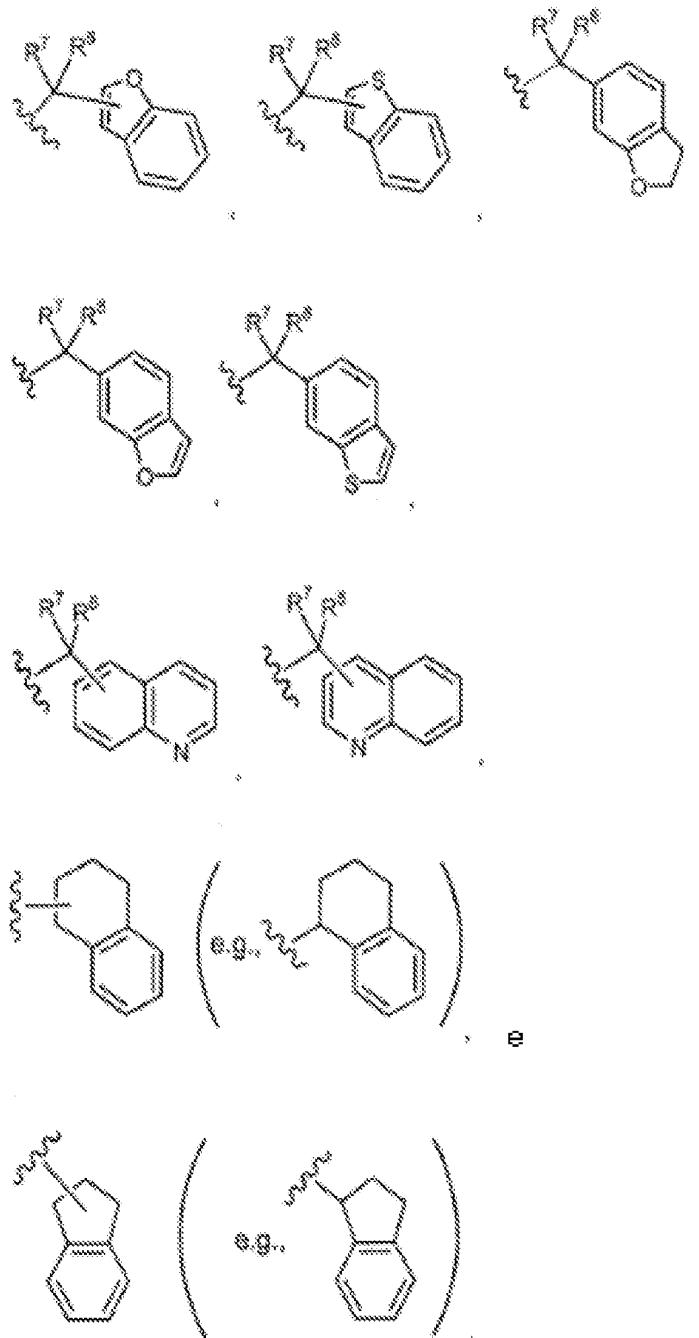
(2)





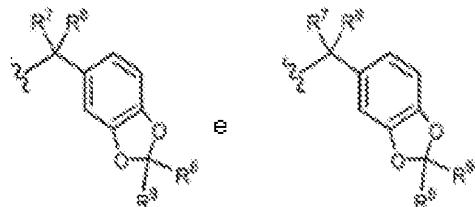
em que os anéis acima, dos grupos A referidos, sejam substituídos com 1 a 6 substituintes cada um dos quais seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R^3 ;

(3)



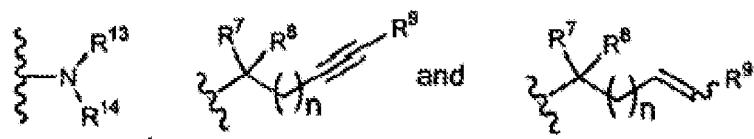
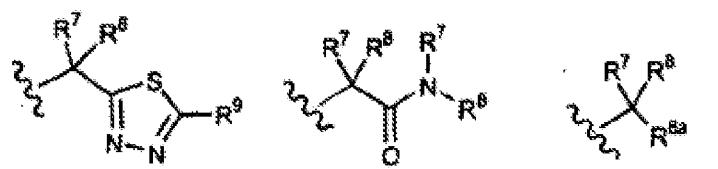
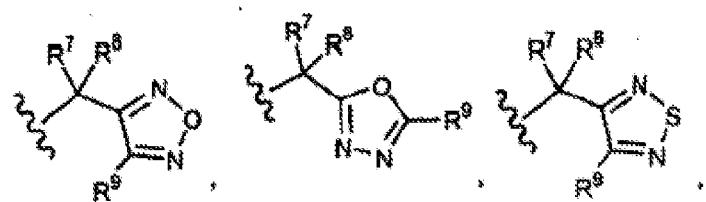
em que um ou ambos os anéis acima, dos grupos A referidos, seja(m) substituído(s) com 1 a 6 substituintes, cada um dos quais seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R^9 ;

(4)

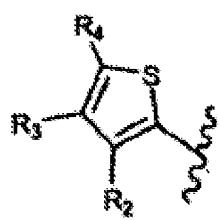
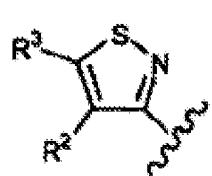
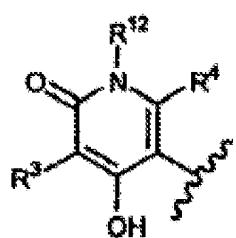
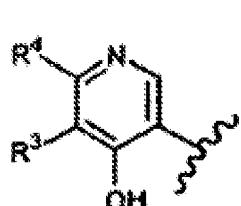
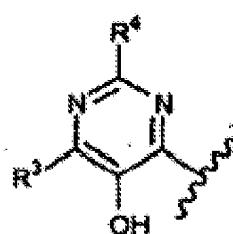
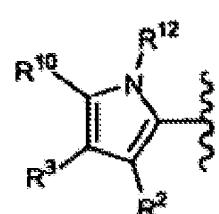
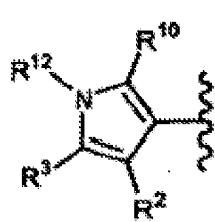
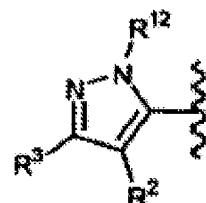
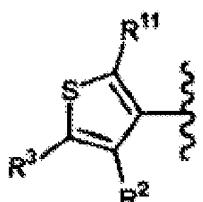
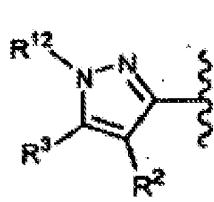
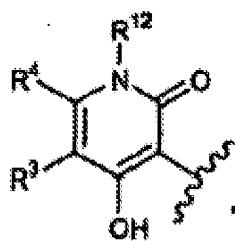
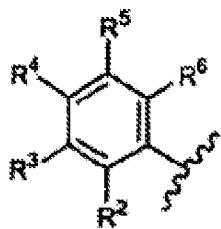


em que os anéis fenilo acima dos grupos A referidos sejam substituídos com 1 a 3 substituintes, cada um dos quais seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R^9 ; e

(5)



B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:

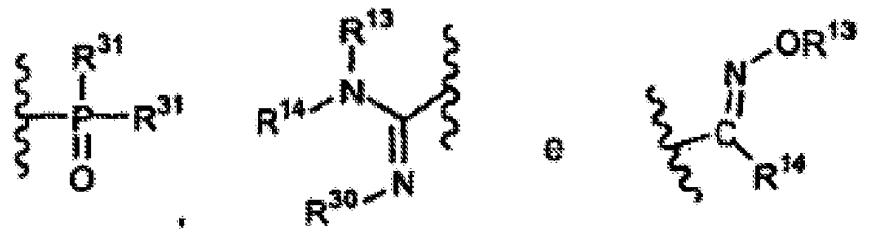


em que n seja 0 a 6; X seja O, NH, ou S; Z seja 1 a 3;

R² seja OH;

R³ seja -C(O)NR¹³R¹⁴;

R⁴ seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, ciano, halogéneo, alquilo, alcoxilo, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, arilo não substituído ou substituído, e heteroarilo não substituído ou substituído



em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo arilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R⁹; e em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo heteroarilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R⁹;

os R⁵ e R⁶ sejam iguais ou diferentes e sejam

seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, ciano, um grupo arilo substituído ou não substituído e ou um grupo heteroarilo não substituído ou substituído; em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo arilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R^9 ; e em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo heteroarilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R^9 ;

os substituintes R^7 e R^8 sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilaquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, alcinilo, alcenilo, alcenilalquilo e cicloalcenilo; em que existam um ou mais (por exemplo 1 a 6) substituintes nos grupos R^7 e R^8 substituídos, em que cada substituinte seja seleccionado de entre o conjunto constituído por

- a) halogéneo,
- b) $-CF_3$,
- c) $-COR^{13}$,
- d) $-OR^{13}$

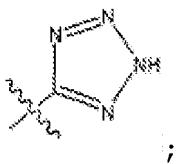
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- f) $-\text{NO}_2$,
- g) $-\text{CN}$,
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$, em que cada alquilo seja seleccionado independentemente,
- j) $-\text{Si}(\text{arilo})_3$, em que cada alquilo seja seleccionado independentemente,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, em que cada R^{13} seja seleccionado independentemente,
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC(=O)}\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{O(C=O)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{14}$, e
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

(sendo fluoroalquilo um exemplo não limitativo de um grupo alquilo que seja substituído com halogéneo);

R^{8a} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por: hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cilcoalquilalquilo;

cada R^9 seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por:

- a) $-R^{13}$,
- b) halogéneo,
- c) $-CF_3$,
- d) $-COR^{13}$,
- e) $-OR^{13}$
- f) $-NR^{13}R^{14}$,
- g) $-NO_2$,
- h) $-CN$,
- i) $-SO_2R^{13}$,
- j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$;
- k) $-NR^{13}COR^{14}$;
- l) $-CONR^{13}R^{14}$;
- m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$;
- n) $-CO_2R^{13}$;
- o)



p) alquilo substituído com um ou mais (por exemplo com um) grupos $-OH$ (por exemplo $-(CH_2)_qOH$, em que q seja 1-6, normalmente 1 a 2, de preferência 1),

q) alquilo substituído com um ou mais (por exemplo um) grupos $-NR^{13}R^{14}$ (por exemplo $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$, em que seja 1-6, normalmente 1 a 2, de preferência 1),

r) - $N(R^{13})SO_2R^{14}$ (por exemplo, R^{13} seja H e R^{14} seja alquilo, tal como metilo);

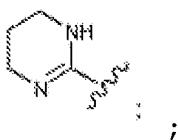
os R^{10} e R^{11} sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, e ciano;

R^{12} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, $-OC(O)R^{13}$, um arilo não substituído ou substituído, um heteroarilo não substituído ou substituído, um arilalquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilo não substituído ou substituído, um alquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilalquilo não substituído ou substituído ou um heteroarilalquilo não substituído ou substituído; em que existam 1 a 6 substituintes nos grupos R^{12} substituídos, e cada substituinte seja seleccionado independentemente de entre 1-6 grupos R^9 ;

os R^{13} e R^{14} sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, heterocíclico substituído ou não substituído, fluoroalquilo substituído ou não substituído, e heteroci-

cloalquilo substituído ou não substituído; em que existam 1 a 6 substituintes nos referidos grupos R^{13} e R^{14} substituídos, e cada substituinte seja seleccionado independentemente de entre o conjunto formado por alquilo, $-CF_3$, $-OH$, alcóxilo, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-N(R^{40})_2$, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ desde que o R^{15} não seja H, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e halogéneo; ou

R^{13} e R^{14} quando tomados em conjunto com o azoto a que se ligam nos grupos $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ formam um anel heterocíclico saturado, não substituído ou substituído, (de preferência um anel heterocíclico com 3 a 7 elementos) contendo opcionalmente mais um heteroátomo seleccionado de entre O, S ou NR^{18} ; em que existam 1 a 3 substituintes nos grupos substituintes ciclizados R^{13} e R^{14} (isto é, existam 1 a 3 substituintes no anel formado quando os grupos R^{13} e R^{14} sejam tomados em conjunto com o azoto a que se ligam), sendo cada um destes substituintes seleccionado independentemente de entre 1 a 3 alquilo, arilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcóxilo, alcóxialcoxilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ desde que R^{15} não seja H, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e halogéneo, e um grupo heterocicloalcenilo (isto é, um grupo heterocíclico que possua pelo menos uma, e de preferência uma, ligação dupla no anel, por exemplo



cada R^{15} e R^{16} seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, cicloalquilo e heteroarilo;

R^{17} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ cicloalquilo ou $-SO_2$ heteroarilo;

R^{18} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por: H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ e $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

Cada R^{19} e R^{20} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por: alquilo, arilo e heteroarilo;

R^{30} seja alquilo, cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, ou $-SO_2R^{15}$, desde que R^{15} não seja H;

cada R^{31} seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, e cicloalquilo substituído ou não substituído; em que existam 1 a 6 substituintes nos grupos R^{31} substituídos, e cada um deles seja

seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R⁹; e

Cada R⁴⁰ seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por: H, alquilo e cicloalquilo; e

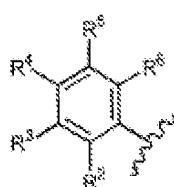
t seja 0, 1, ou 2.

Na concretização Nº. 1, utiliza-se pelo menos um (por exemplo 1 a 3, habitualmente um) composto com a fórmula IA.

A concretização Nº. 2 diz respeito à utilização de pelo menos um (por exemplo 1 a 3, habitualmente um) composto com a fórmula IA para o fabrico de um medicamento para o tratamento das doenças descritas acima, nos métodos de tratamento em que se utilizava um composto com a fórmula I.

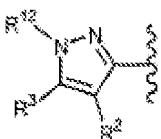
A concretização Nº. 3 diz respeito a compostos com a Fórmula IA, em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:

(1)



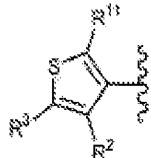
em que R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

(2)



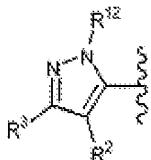
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

(3)



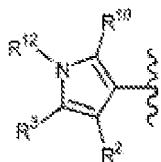
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

(4)



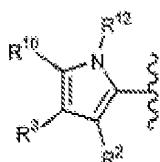
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

(5)



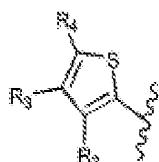
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

(6)



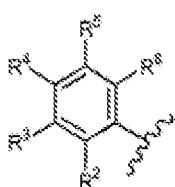
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA; e

(7)



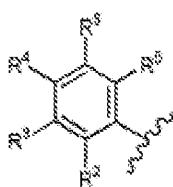
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

A concretização N°. 4 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja:



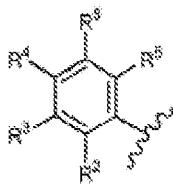
em que R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

A concretização N°. 5 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja:



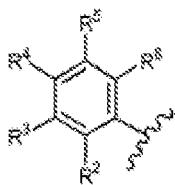
em que R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

A concretização N°. 6 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja:



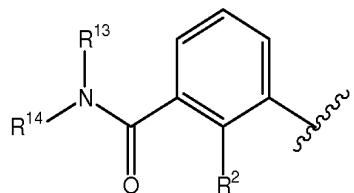
em que R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} e R^{14} sejam grupos alquilo iguais ou diferentes e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

A concretização N°. 7 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja:



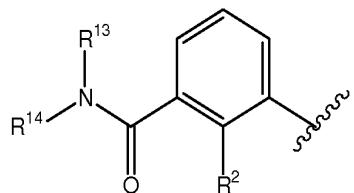
em que R^2 seja $-OH$, R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} e R^{14} sejam grupos alquilo iguais ou diferentes e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para as fórmulas I ou IA;

A concretização N° 10 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



em que R^2 , R^{13} e R^{14} sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

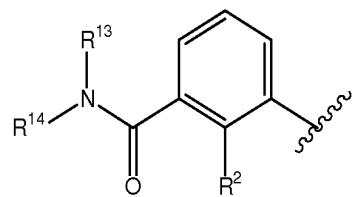
A concretização N° 11 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



em que R^2 seja $-OH$, R^{13} e R^{14} sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA, e todos

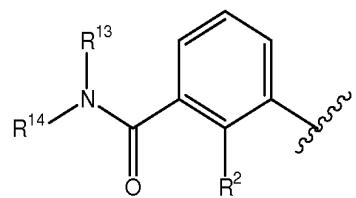
os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 12 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



em que R^2 seja $-OH$, R^{13} e R^{14} sejam grupos alquilo, iguais ou diferentes, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

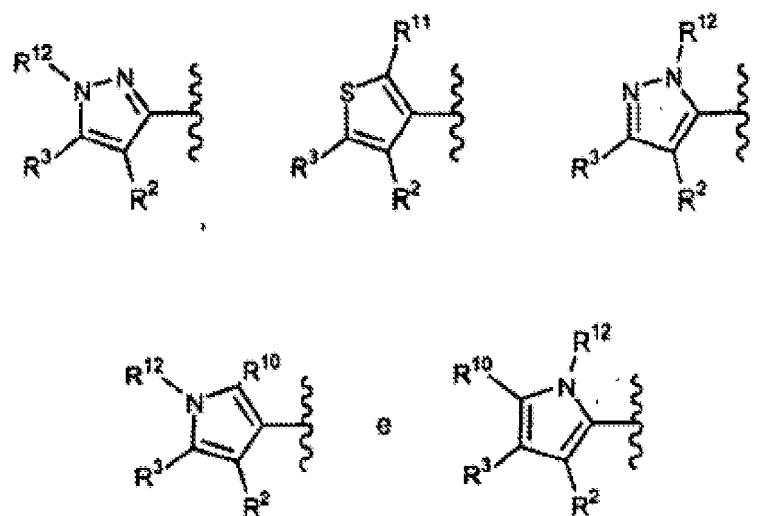
A concretização N° 13 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



em que R^2 seja tal como foi definido para os compostos com a fórmula I ou IA, R^{13} e R^{14} sejam grupos alquilo, iguais ou diferentes, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

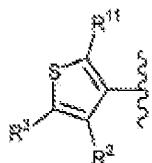
A concretização N° 16 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja tal como descrito nas Concretizações N°^s 6, 7, 10 e 11, excepto que R¹³ e R¹⁴ sejam ambos metilo, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 17 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



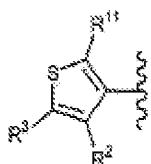
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 18 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



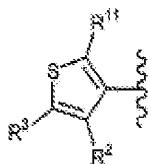
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 19 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



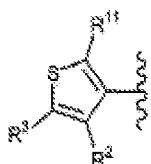
em que R^{11} seja H, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 20 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



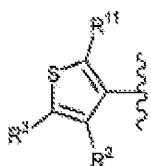
em que R^2 seja -OH, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 21 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



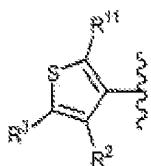
em que R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 23 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



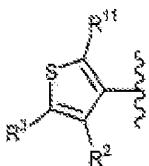
em que R^2 seja $-OH$, R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

A concretização N° 25 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



em que R^2 seja $-OH$, R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} seja H , e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

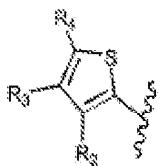
A concretização N° 27 diz respeito a compostos com a fórmula IA, em que B seja:



em que R^2 seja $-OH$, R^3 seja $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, (por exemplo t seja 2), R^{11} seja H, e R^{13} e R^{14} sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto formado por: alquilo, heteroarilo não substituído e heteroarilo substituído, e todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA. Em geral, um de entre R^{13} e R^{14} será alquilo (por exemplo metilo). Um exemplo de um grupo heteroarilo substituído é



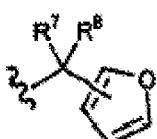
A concretização N° 29 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja:



e todos os substituintes sejam tal como foram definidos para os compostos com a fórmula I ou IA.

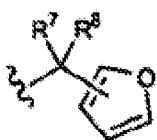
A concretização N° 30 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como foi descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja tal como foi definido em todas as descrições preferidas acima de A na fórmula I, ou de A tal como descrito na fórmula IA.

A concretização N° 31 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



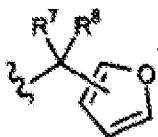
em que o anel furânico seja não substituído, ou seja substituído tal como descrito da definição de A para as fórmulas ou IA, e todos os outros substituintes sejam tal como foram descritos para a fórmula IA.

A concretização N° 32 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



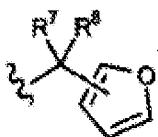
em que o anel furânico seja substituído e todos os outros substituintes sejam tal como foram descritos para a fórmula IA.

A concretização N° 33 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



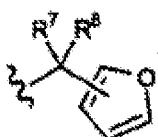
em que o anel furânico seja substituído com pelo menos um (por exemplo 1 a 3, ou 1 ou 2) grupos alquilo, e todos os outros substituintes sejam tal como foram descritos para a fórmula IA.

A concretização N° 34 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



em que o anel furânico seja substituído com um grupo alquilo, e todos os outros substituintes sejam tal como foram descritos para a fórmula IA.

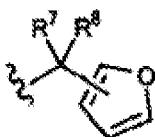
A concretização N° 35 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



em que o anel furânico seja substituído com um

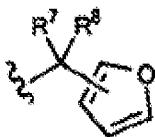
grupo alquilo C₁ a C₃ (por exemplo metilo ou isopropilo), e todos os outros substituintes sejam tal como foram descritos para a fórmula IA.

A concretização N° 36 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



tal como se definiu em qualquer uma das Concretizações N°s. 31 a 35, excepto que R⁷ e R⁸ sejam iguais ou diferentes, e cada um deles seja seleccionado de entre o grupo constituído por: H e alquilo.

A concretização N° 37 diz respeito a compostos com a fórmula IA em que B seja tal como descrito em qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 29, e A seja:



tal como se definiu em qualquer uma das Concretizações N°s. 31 a 35, excepto que R⁷ seja H, e R⁸ seja alquilo (por exemplo etilo ou t-butilo).

A concretização N° 38 diz respeito a qualquer uma das Concretizações N°s. 3 a 37, em que o composto com a

fórmula IA seja um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A concretização Nº 39 diz respeito a qualquer uma das Concretizações N^os. 3 a 37, em que o composto com a fórmula IA seja um sal sódico.

A concretização Nº 40 diz respeito a qualquer uma das Concretizações N^os. 3 a 37, em que o composto com a fórmula IA seja um sal cálcico.

A concretização Nº 41 diz respeito a um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico de qualquer um dos compostos representativos desta invenção.

A concretização Nº 42 diz respeito a um sal sódico de qualquer um dos compostos representativos desta invenção.

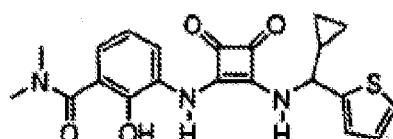
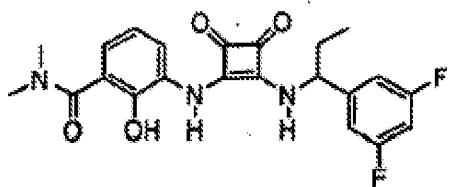
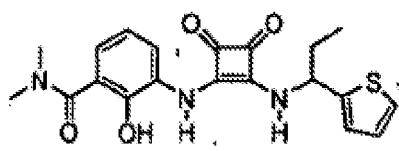
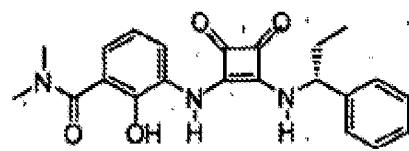
A concretização Nº 43 diz respeito a um sal cálcico de qualquer um dos compostos representativos desta invenção.

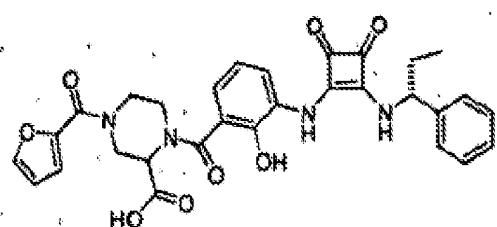
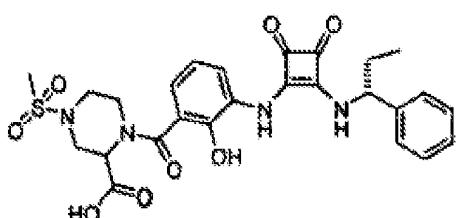
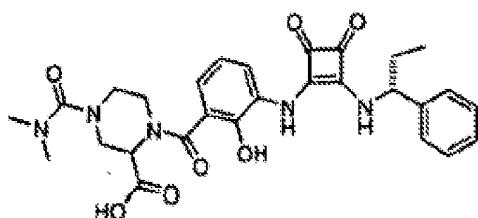
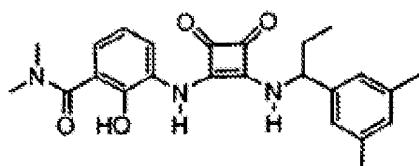
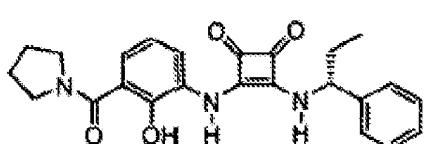
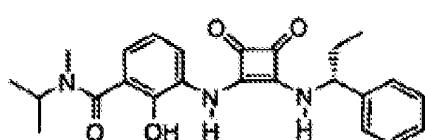
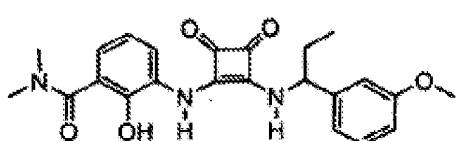
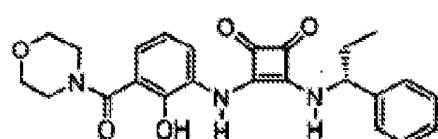
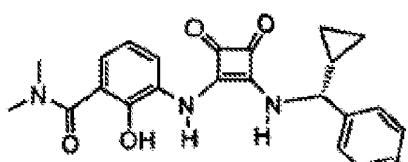
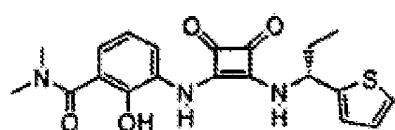
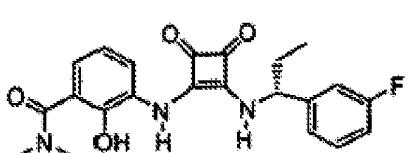
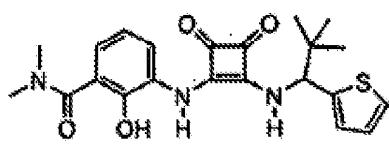
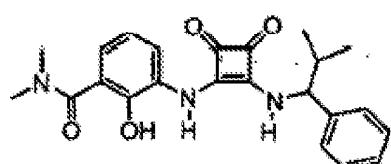
A concretização Nº 44 diz respeito a uma composição farmacêutica que contenha pelo menos um (por exemplo 1 a 3, em geral 1) composto com a fórmula IA tal como descrita em qualquer uma das concretizações N^os. 3 a 43, em combinação com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

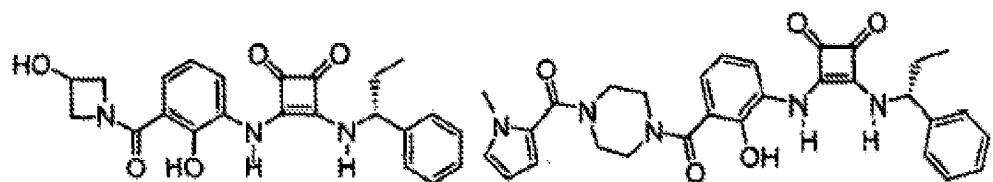
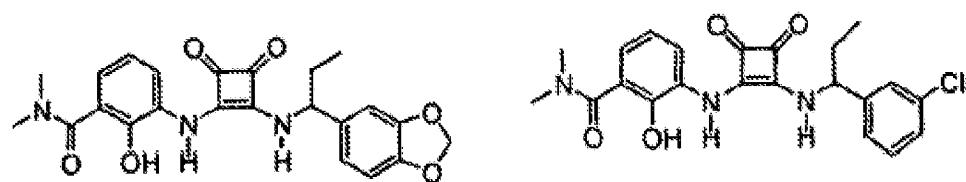
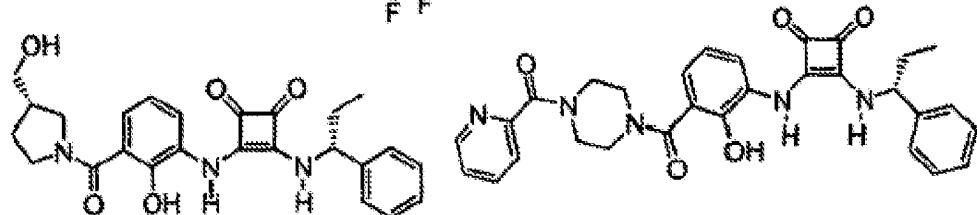
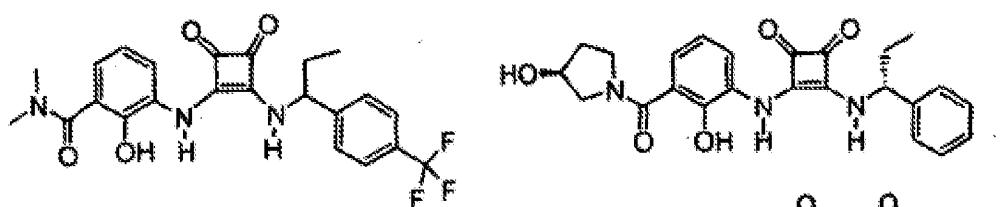
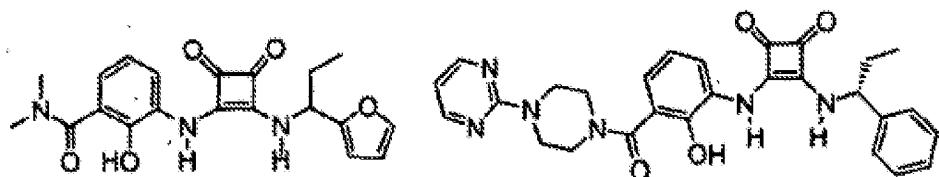
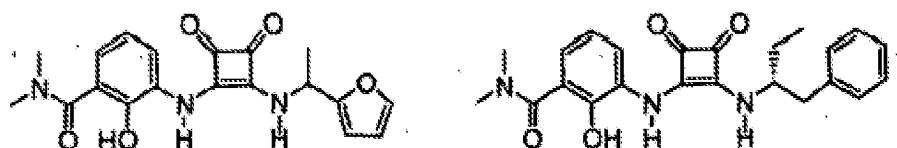
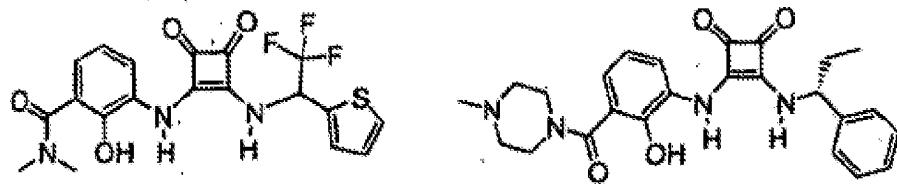
A concretização N° 45 diz respeito a um método de se tratar qualquer uma das doenças descritas acima, o qual inclua administrar-se a um paciente que necessite de um tal tratamento, uma quantidade eficaz (por exemplo uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico) de um composto com a fórmula IA tal como descrita em qualquer uma das concretizações N°s. 3 a 43. As doenças a que se faz referência nesta concretização são as que se descrevem nos métodos de tratamento utilizando compostos com a fórmula I.

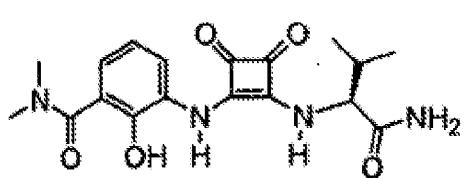
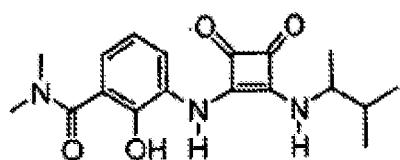
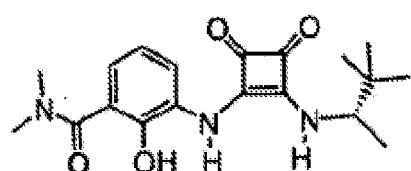
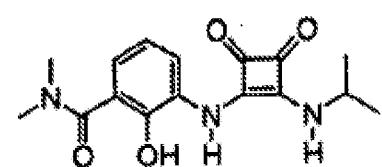
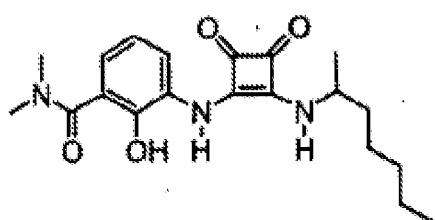
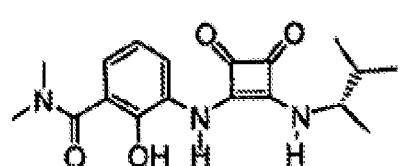
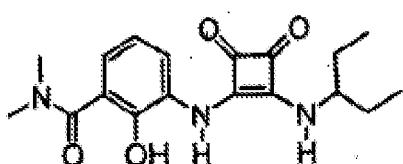
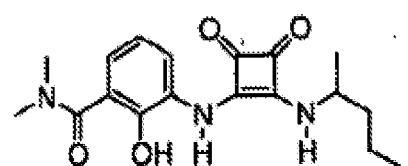
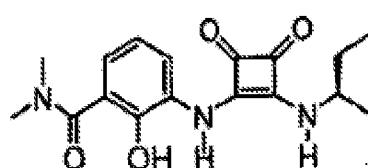
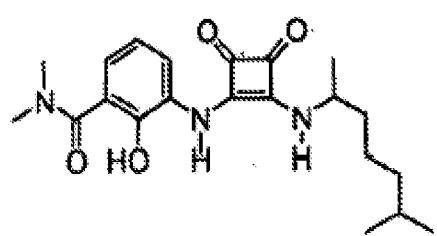
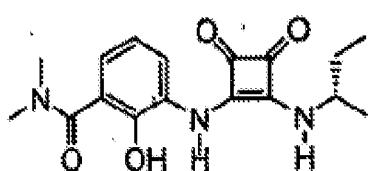
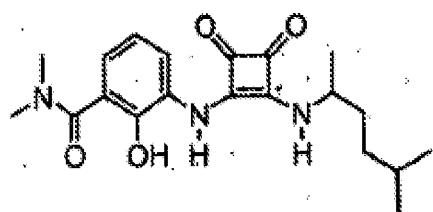
A concretização N°. 46 diz respeito à utilização de um composto com a fórmula IA tal como descrita em qualquer uma das concretizações N°s. 3 a 43, no fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das doenças descritas acima. As doenças a que se faz referência nesta concretização são as que se descrevem nos métodos de tratamento utilizando compostos com a fórmula I

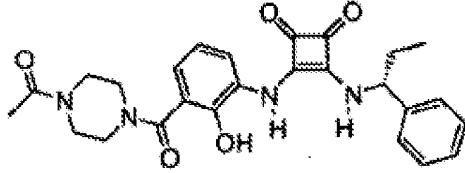
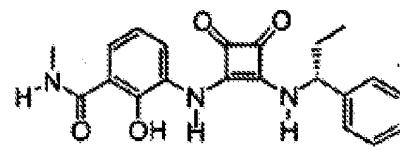
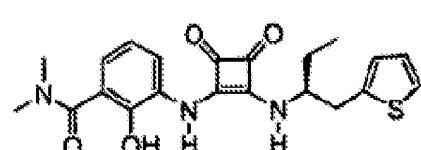
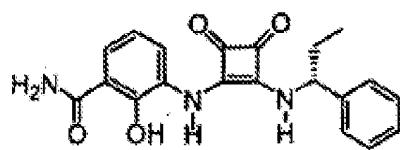
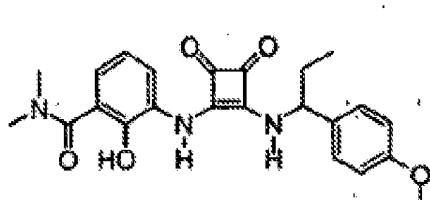
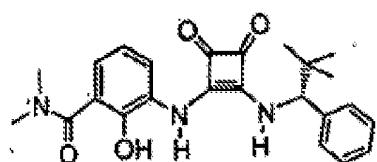
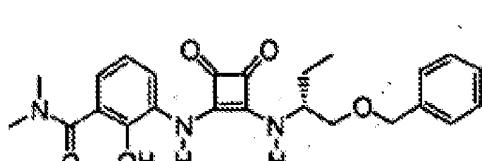
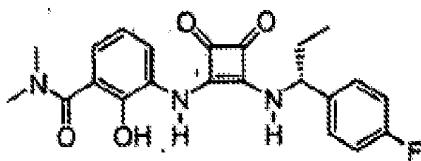
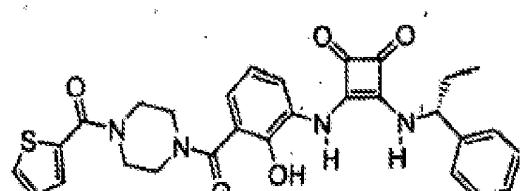
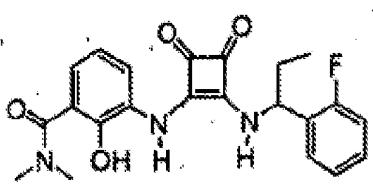
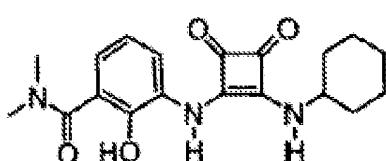
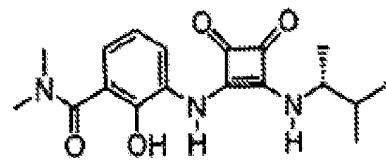
Incluem-se como compostos representativos desta invenção, sem que a estes eles se limitem:

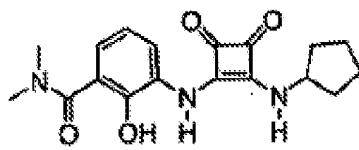
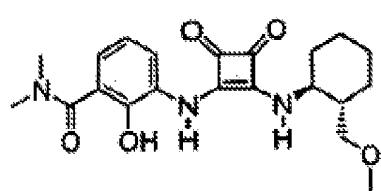
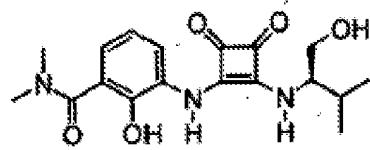
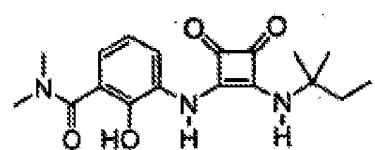
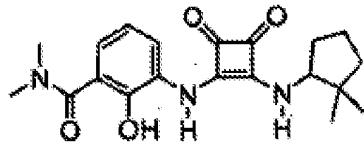
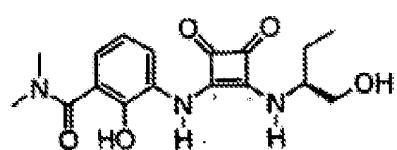
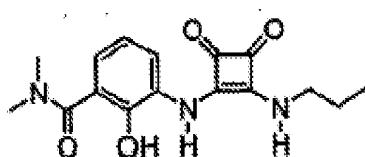
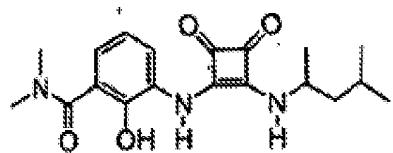
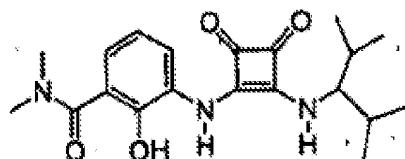
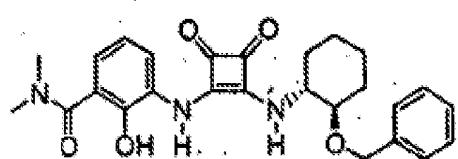
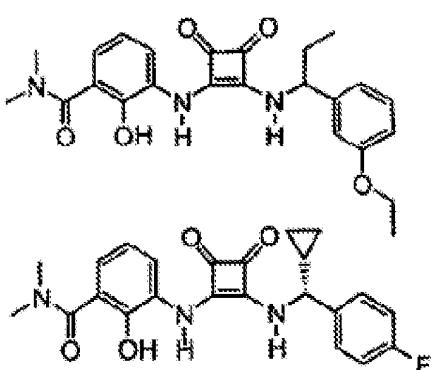
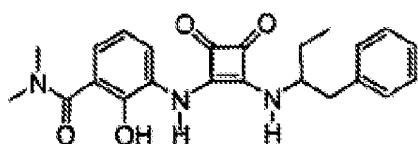


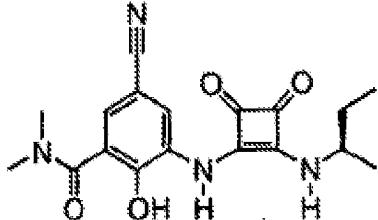
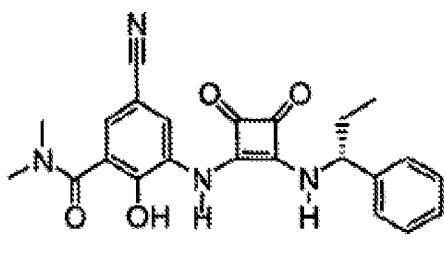
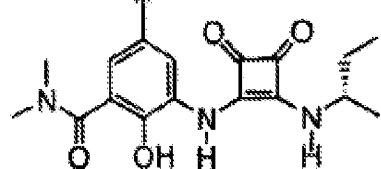
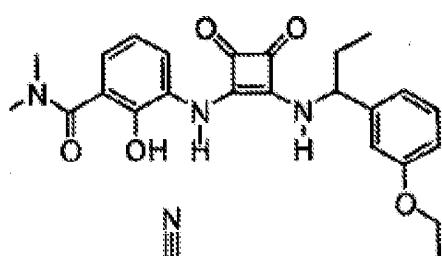
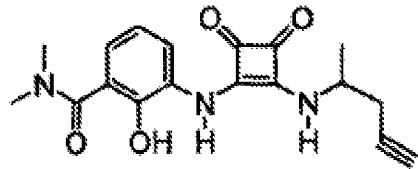
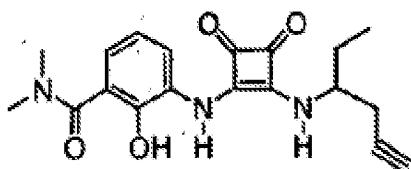
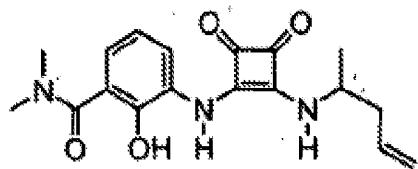
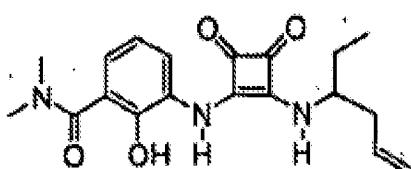
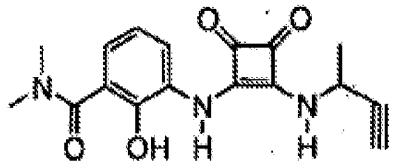
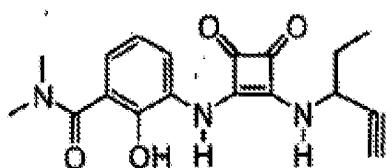
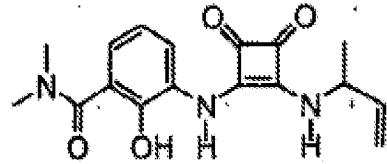
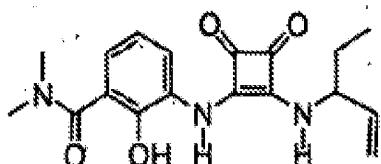
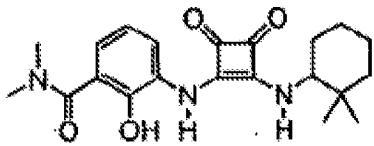
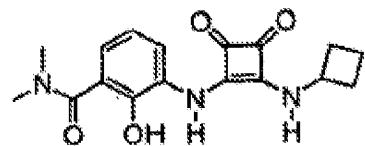


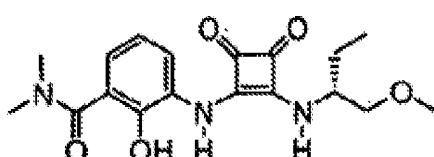
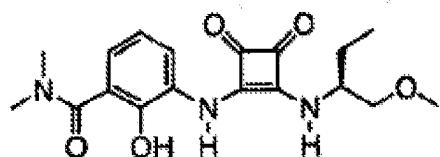
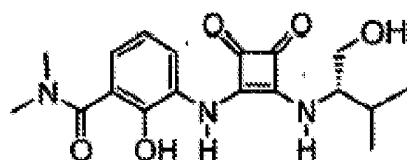
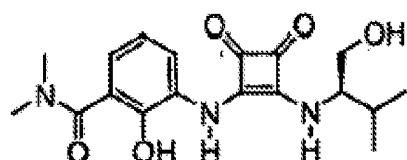
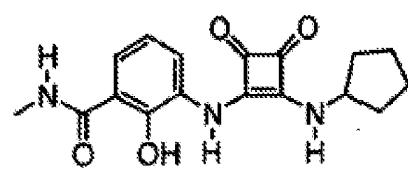
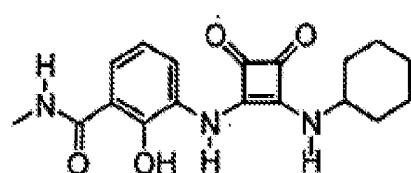
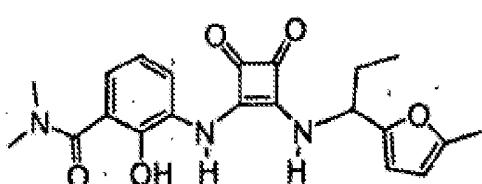
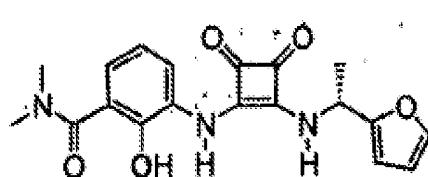
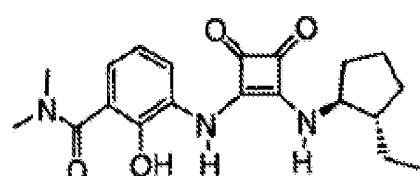
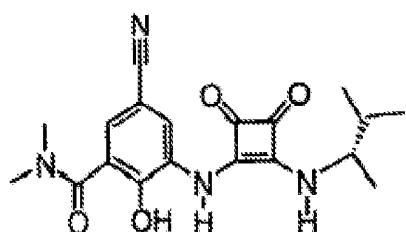


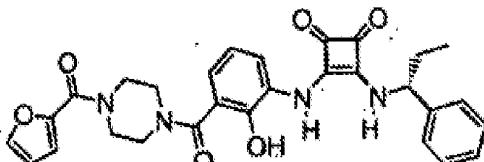
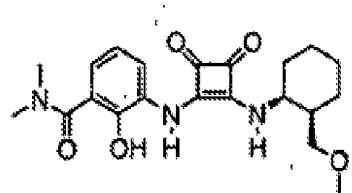
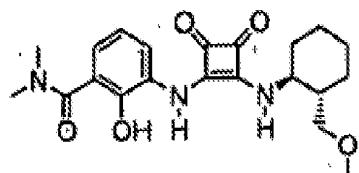
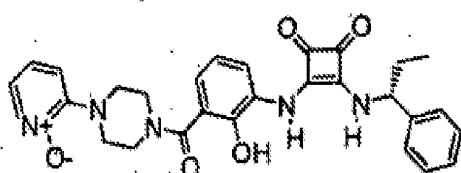
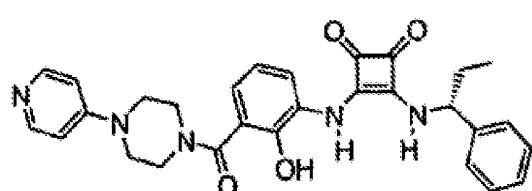
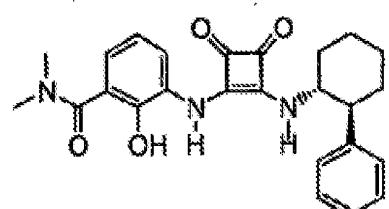
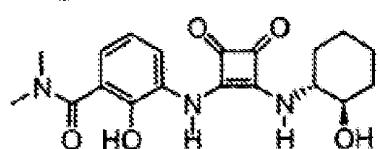
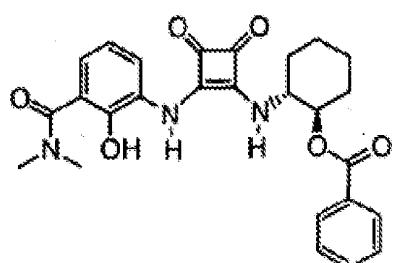
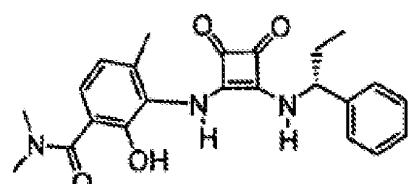


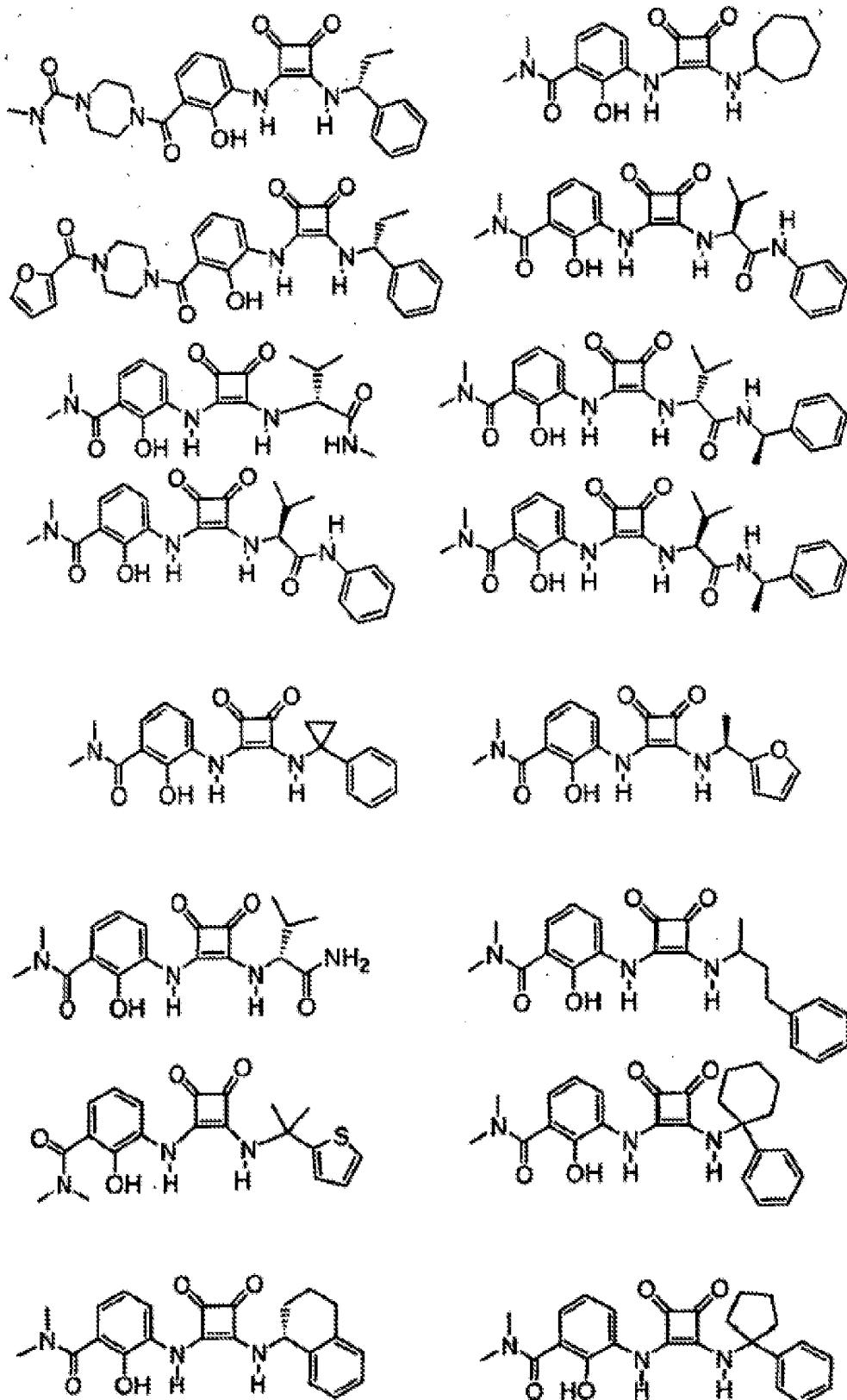


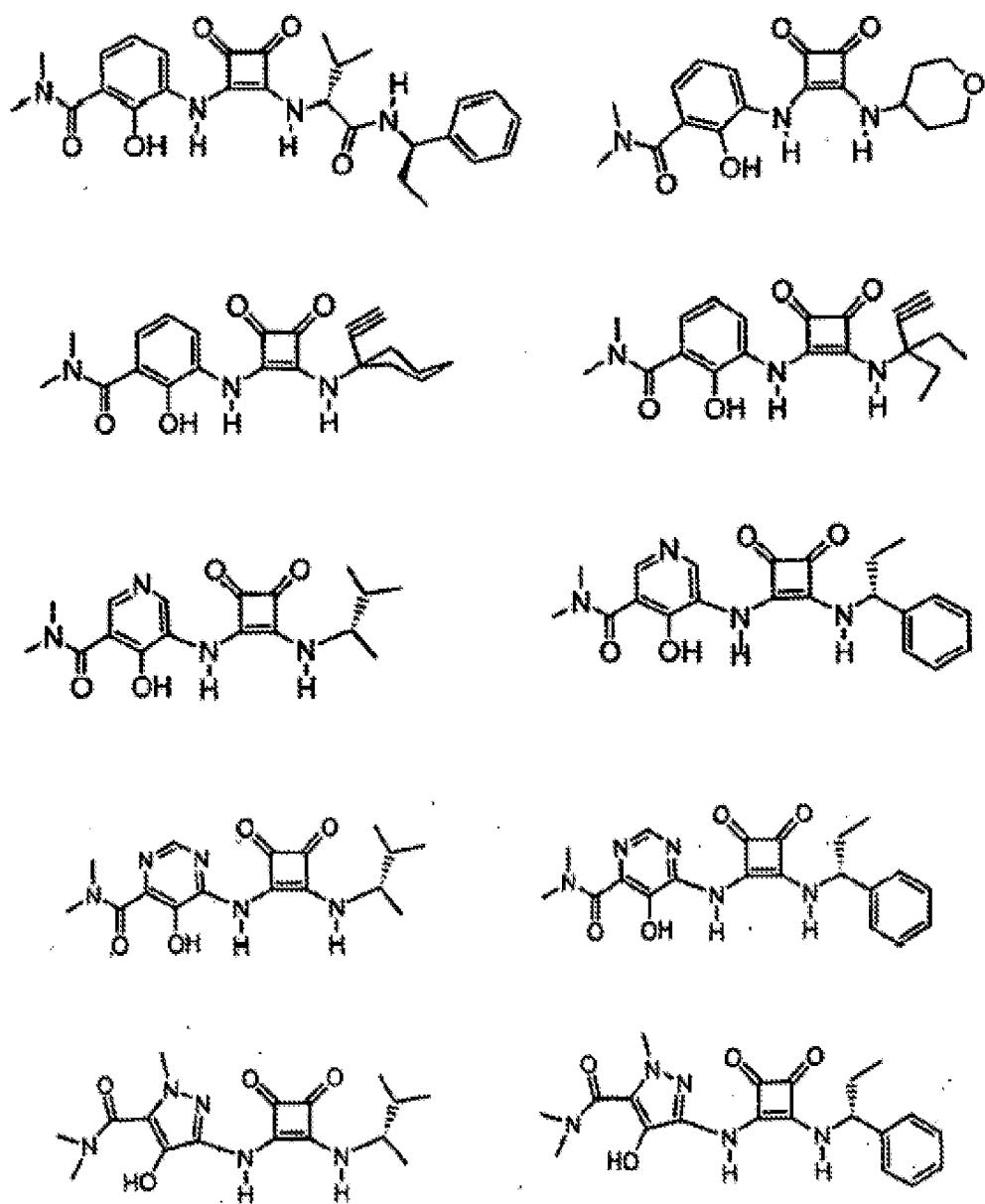


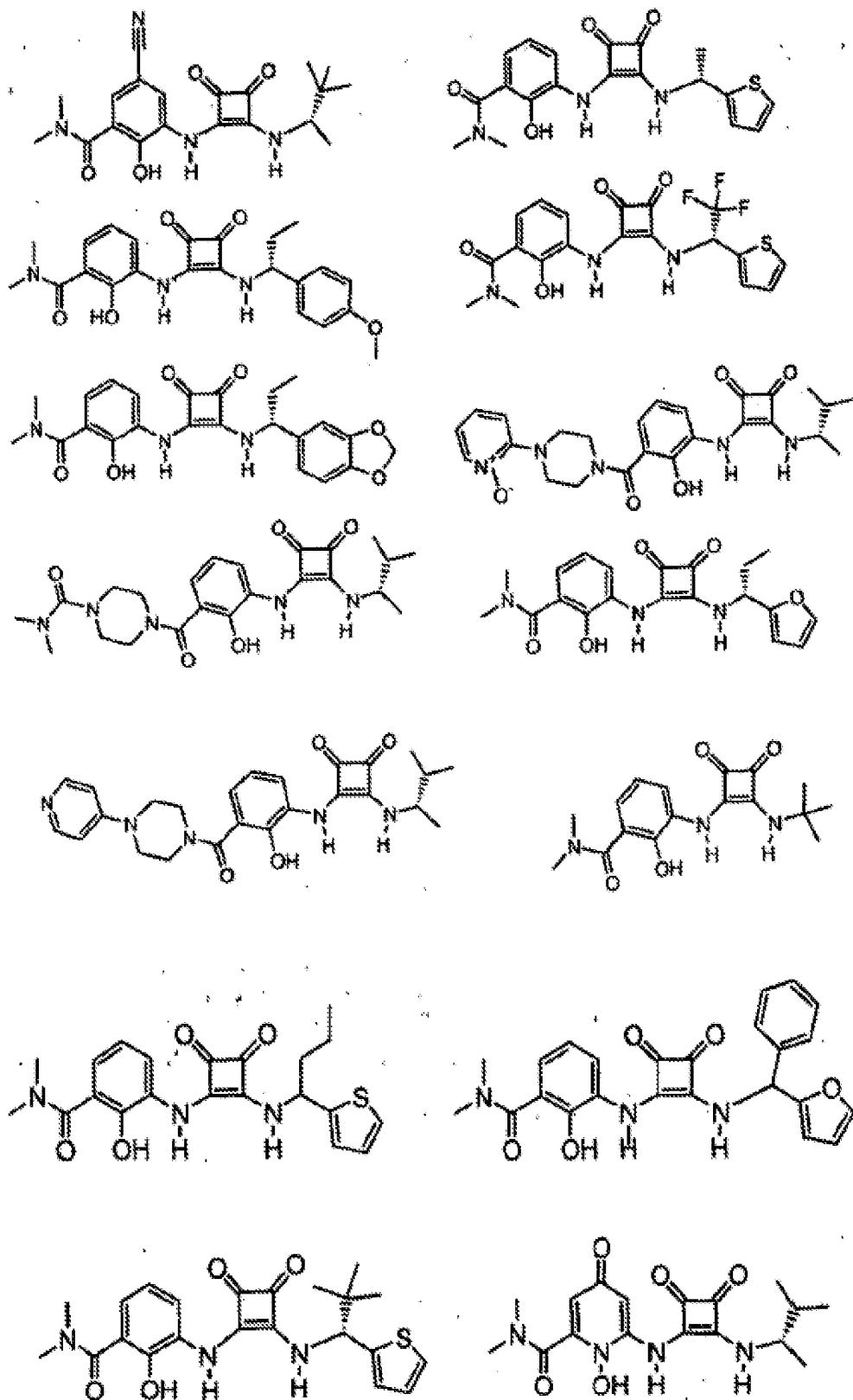


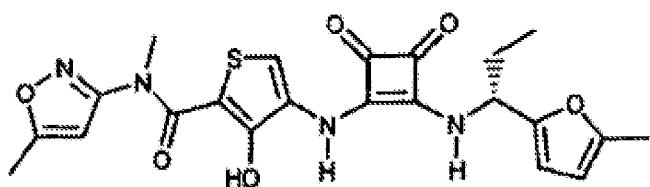
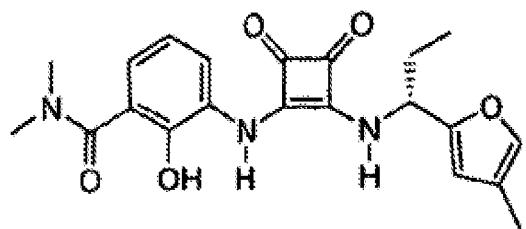
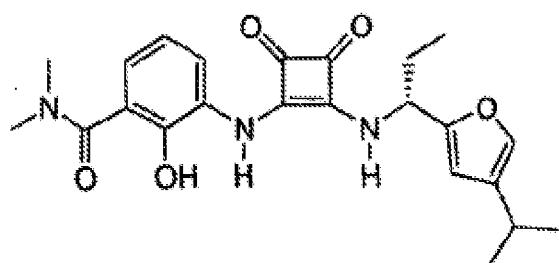
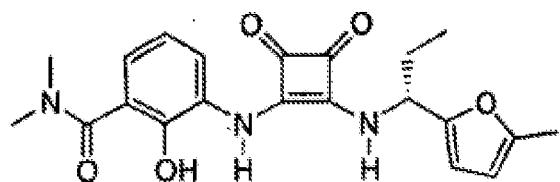
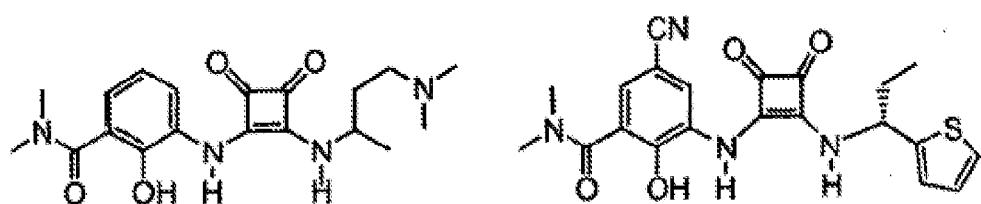
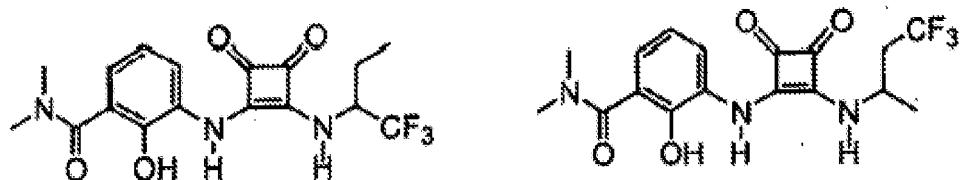




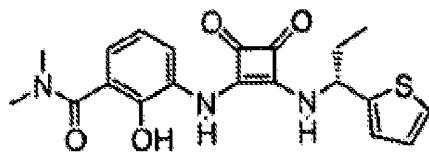
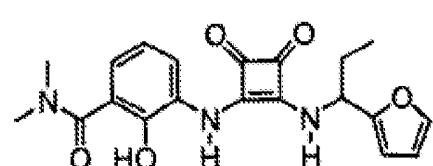
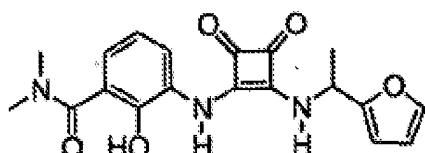
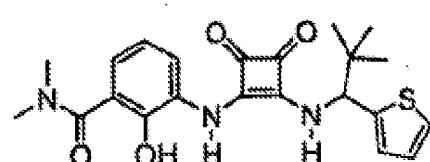
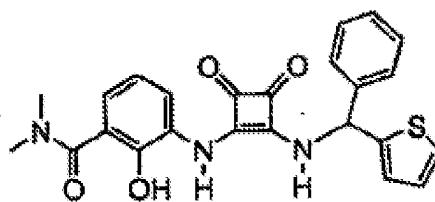
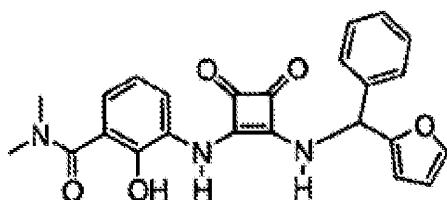
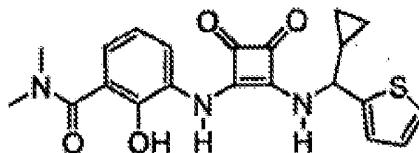
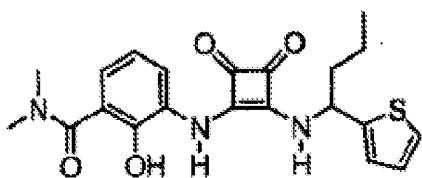
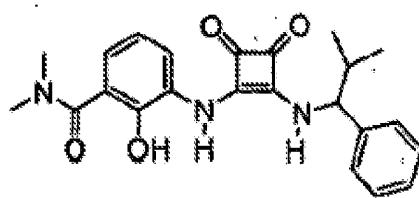
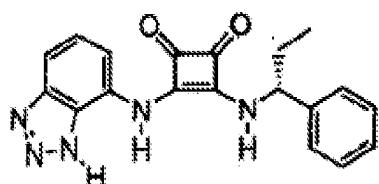
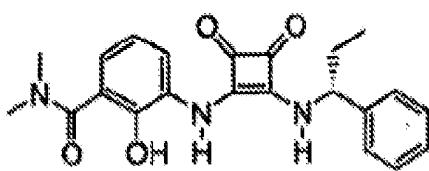
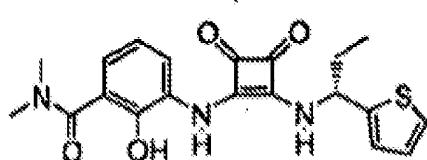
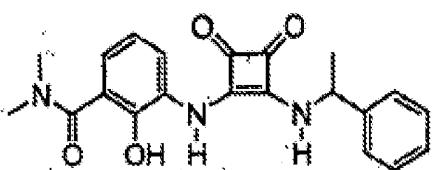
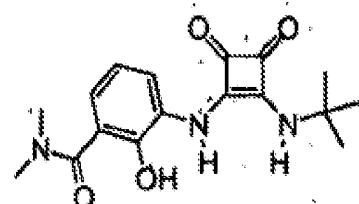


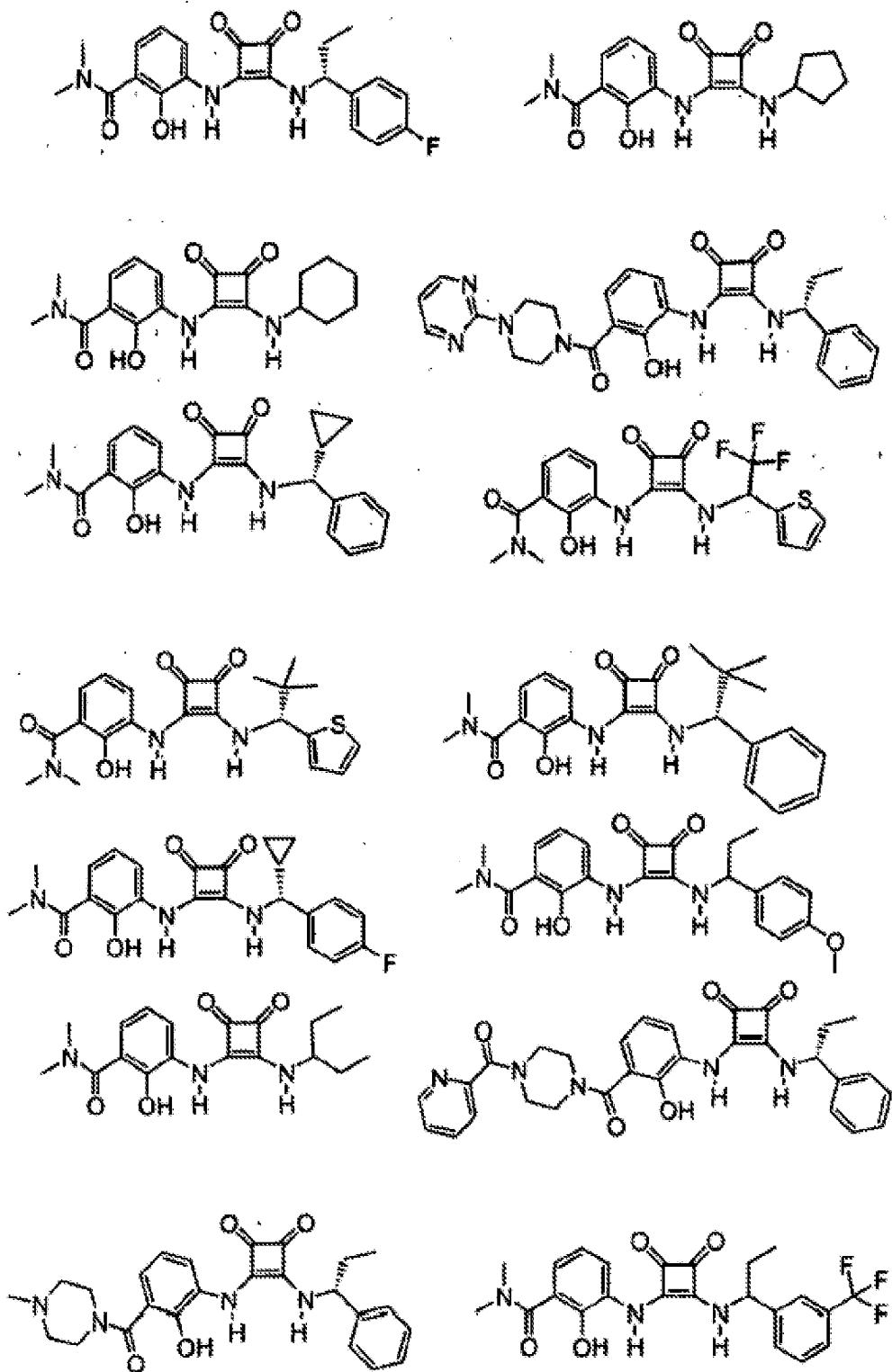


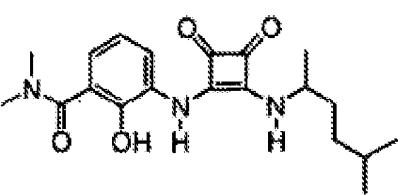
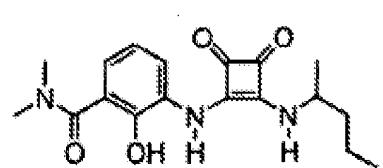
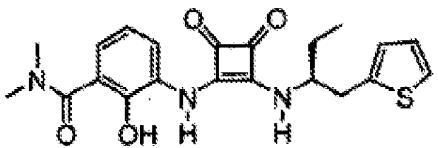
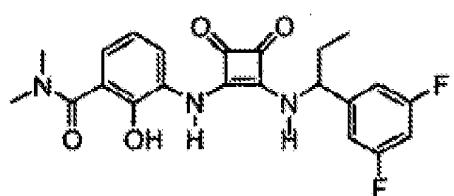
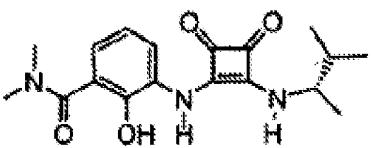
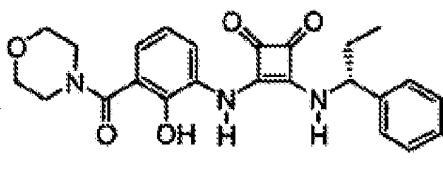
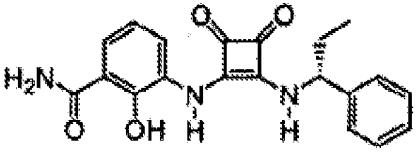
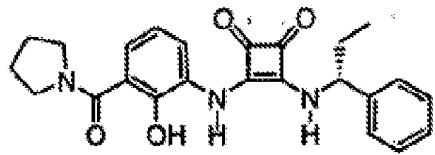
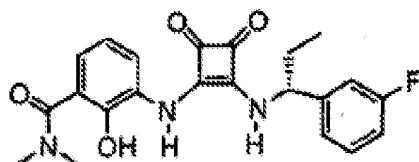
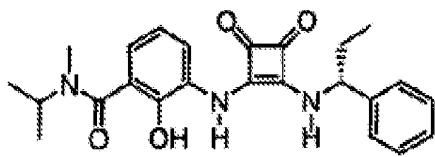
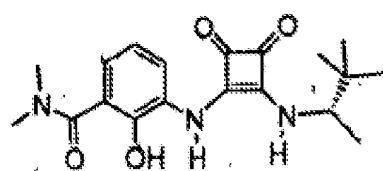
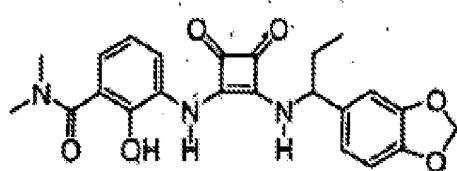
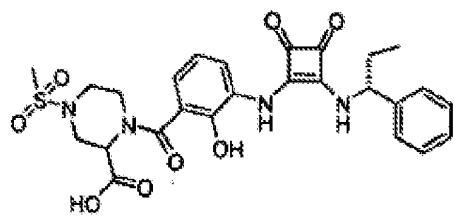
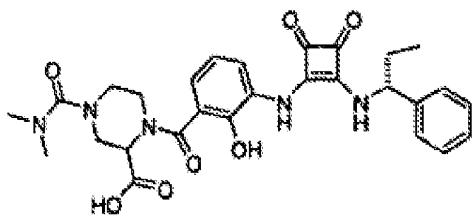


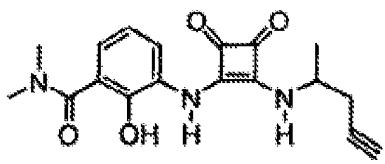
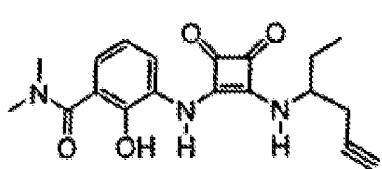
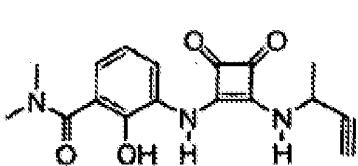
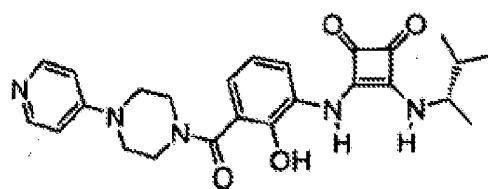
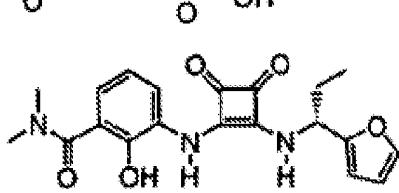
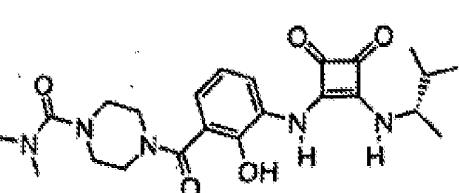
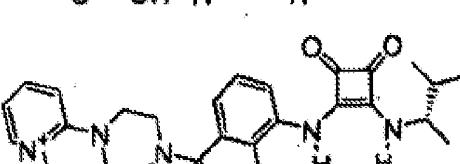
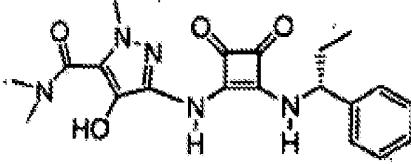
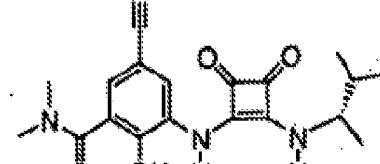
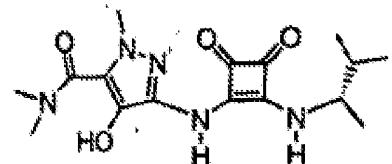
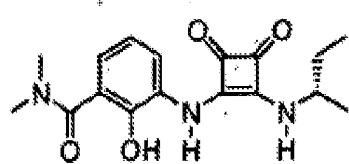
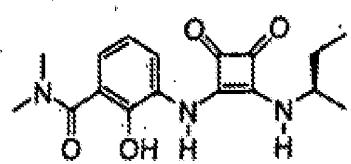
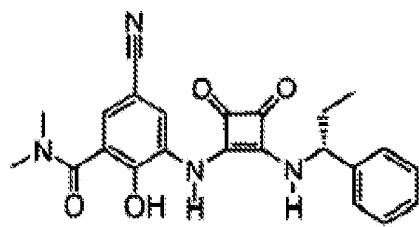
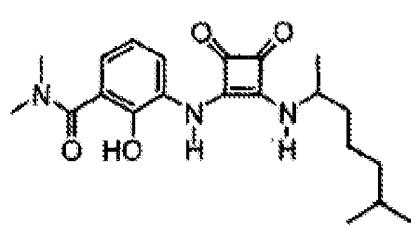


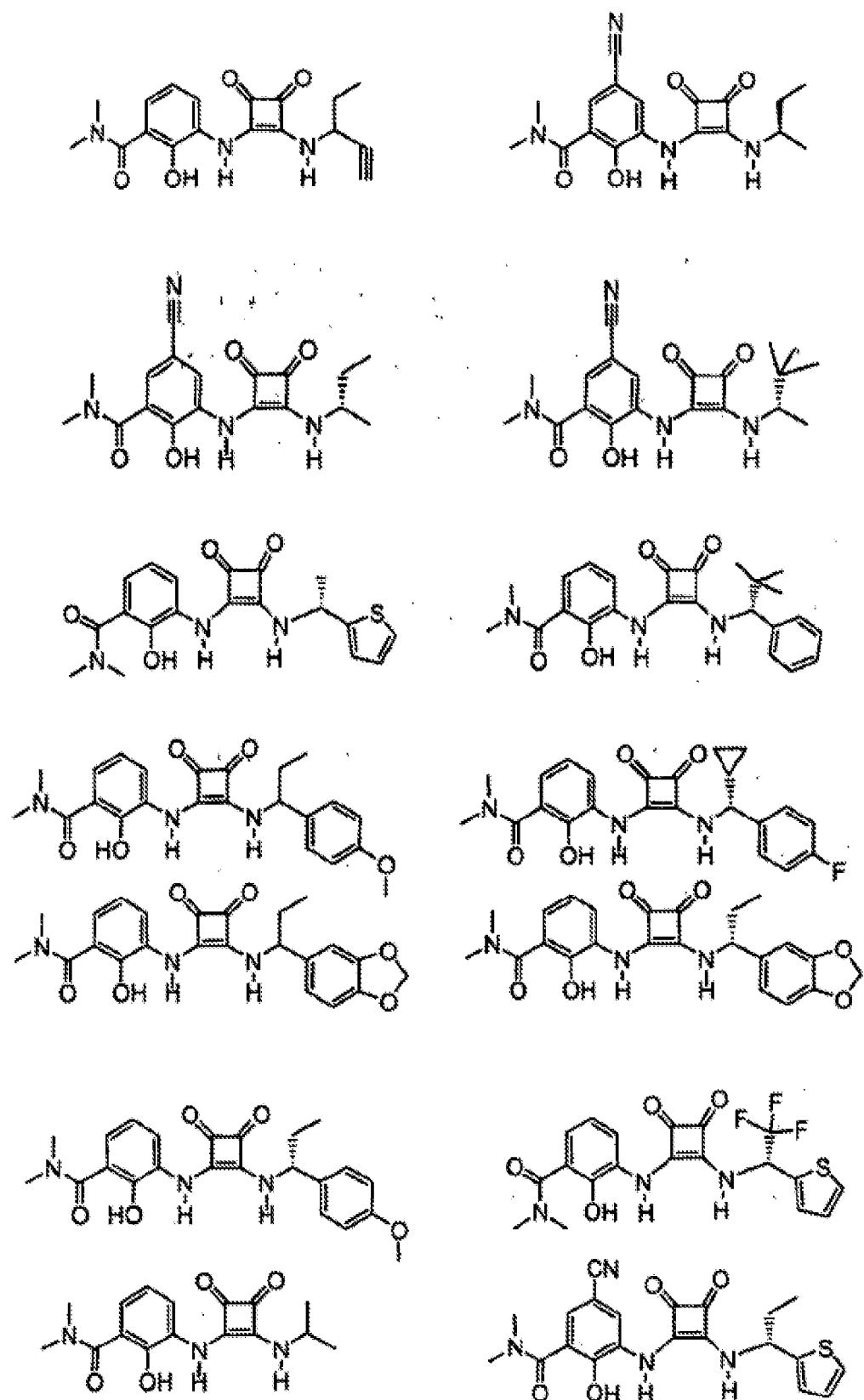
Incluem-se nos compostos preferidos da invenção:

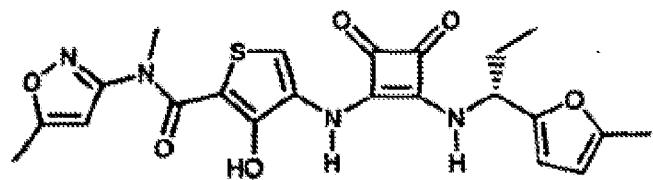
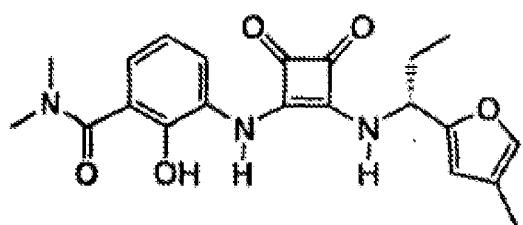
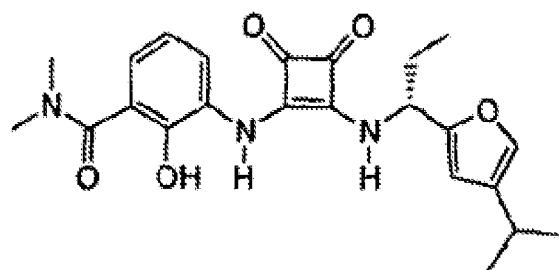
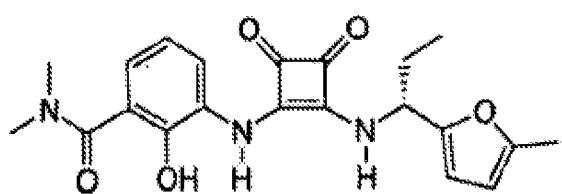
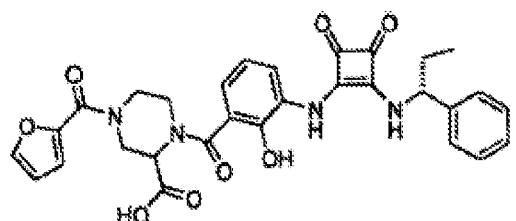




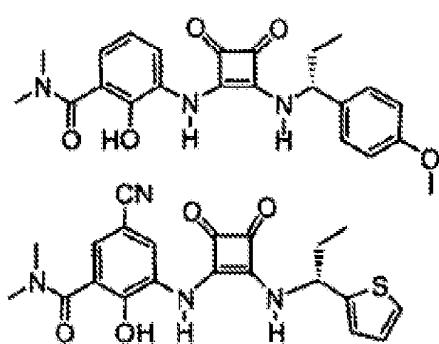
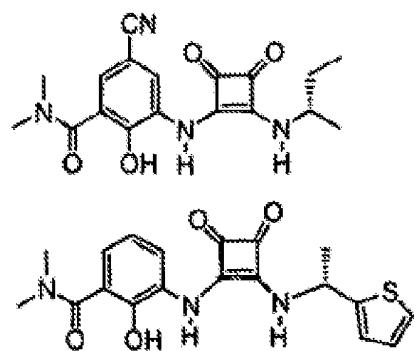
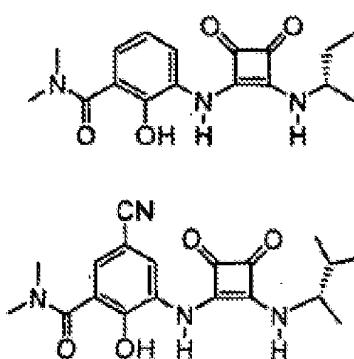
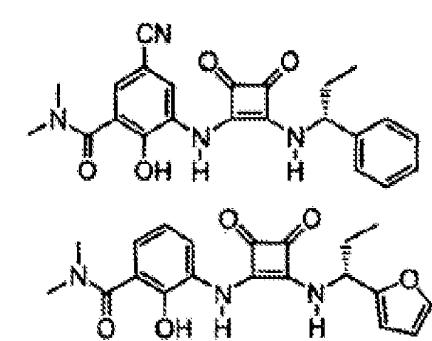
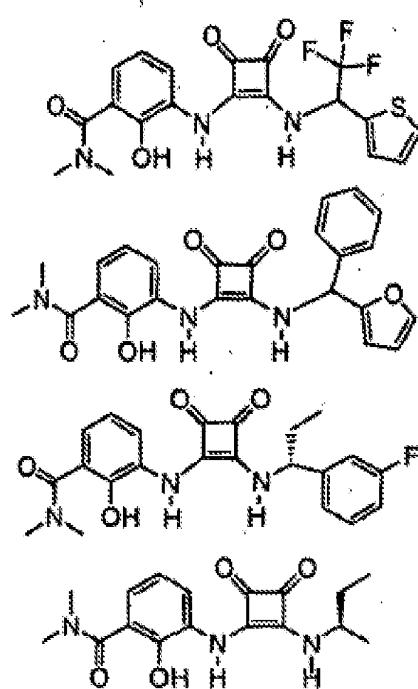
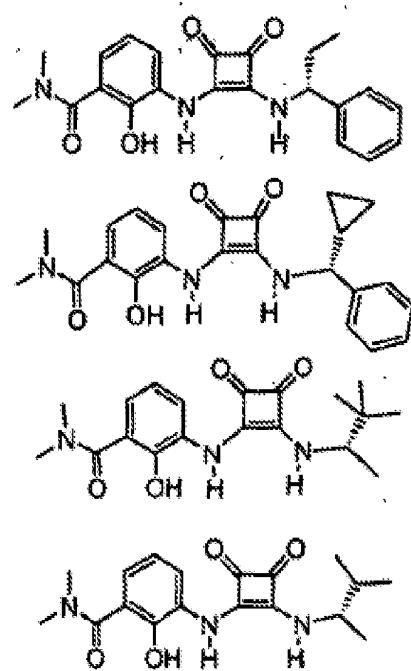


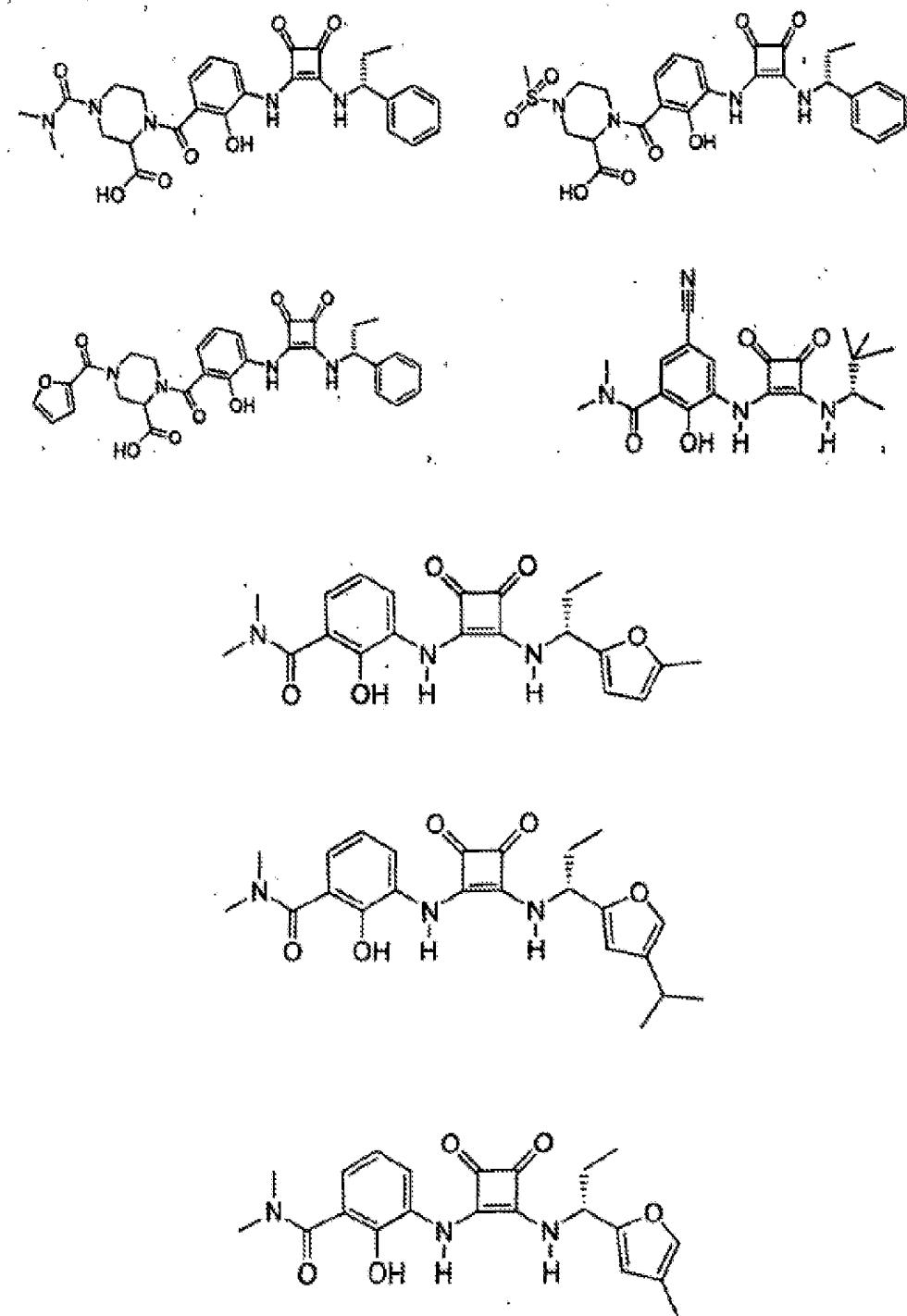


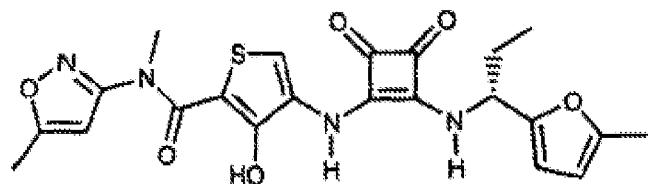




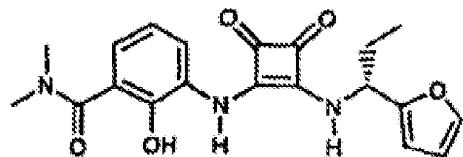
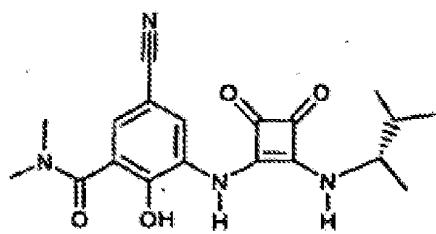
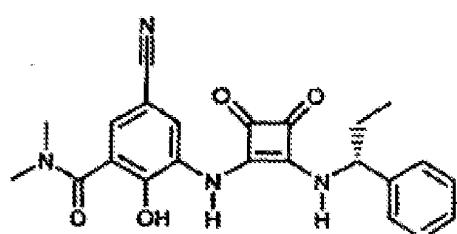
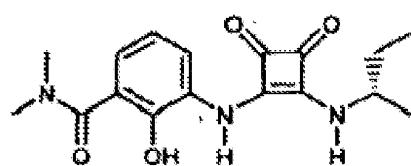
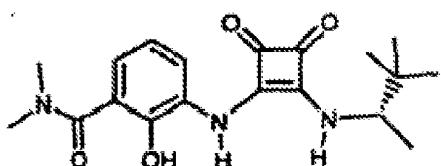
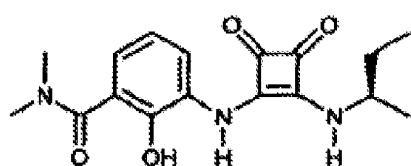
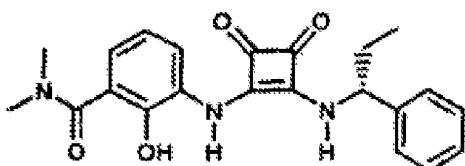
Um grupo mais preferido de compostos inclui:

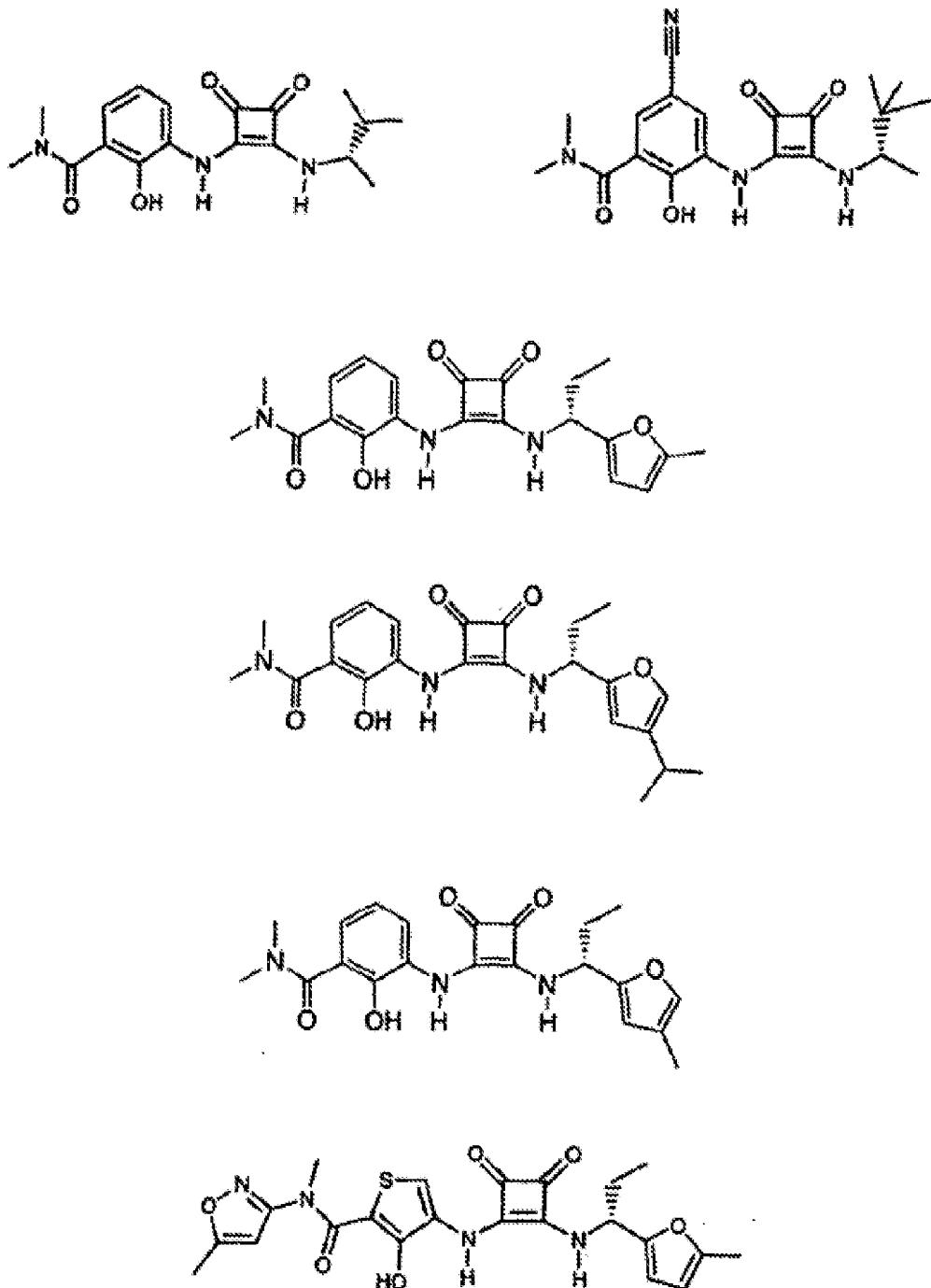






O grupo mais preferido inclui:





Determinados compostos da invenção podem existir sob diversas formas estereoisoméricas (por exemplo enantiômeros, diastereómeros e atropoisómeros. A invenção diz respeito a todos esses estereoisómeros, tanto sob forma pura

como em mistura, incluindo as misturas racémicas. Podem preparar-se isómeros utilizando métodos convencionais.

Alguns compostos podem apresentar natureza ácida, por exemplo aqueles compostos que possuam um grupo carbonilo ou fenólico. Estes compostos podem formar sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Podem incluir-se nos exemplos desses sais os de sódio, potássio, cálcio, alumínio, ouro e prata. Também se incluem os sais formados com aminas aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, tais como amoníaco, hidroxilaminas, N-metilglucamina, e outras semelhantes.

Alguns compostos básicos formam sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Por exemplo os azotos pirido podem formar sais com ácidos fortes, enquanto compostos que tenham substituintes básicos tais como grupos amino também formam sais com ácidos mais fracos. São exemplos de ácidos adequados para a formação de sais os ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malônico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanossulfónico, e outros ácidos inorgânicos e carboxílicos bem conhecidos dos especialistas da técnica. Preparam-se os sais levando ao contacto a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido pretendido para se produzir um sal, do modo habitual. Podem regenerar-se as formas de base tratando o sal com uma solução aquosa básica diluída, tal como solução aquosa diluída de NaOH, de carbonato de potássio, de bicarbonato

de sódio ou com amónia. As formas de base livre diferem de certa maneira das suas formas salinas correspondentes, no que toca a determinadas propriedades físicas, tais como a solubilidade em solventes polares, mas os sais de ácido e de base são equivalentes para as finalidades da invenção.

Pretende-se que todos esses sais de ácidos e de bases sejam sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e incluídos no âmbito da invenção, e considera-se que todos esses sais de ácidos e de bases sejam equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para as finalidades da invenção.

Os compostos com as fórmulas I e IA podem existir sob formas solvatadas ou não solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas, com solventes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico tais como a água, o etanol, e outros semelhantes, são equivalentes às formas não solvatadas para as finalidades da invenção.

Numa concretização preferida, combina-se um composto com a fórmula (I) ou IA com um dos seguintes agentes antineoplásicos: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®, 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Cytoxan®), temozolomida, ou Vincristina.

Noutra concretização preferida, a invenção presente proporciona um método de se tratar o cancro, que inclui administrar-se, em simultâneo ou sequencialmente,

uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I(I) ou IA e um agente que afecte os microtúbulos, por exemplo o paclitaxel.

Para se prepararem composições farmacêuticas a partir dos compostos descritos por esta invenção, os veículos inertes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem ser sólidos ou líquidos. As formas de preparação sólidas incluem pós, comprimidos, grânulos dispersáveis, cápsulas, hóstias e supositórios. Os pós e os comprimidos podem ser constituídos por entre cerca de 5 e cerca de 95 por cento de ingrediente activo. São conhecidos na técnica veículos sólidos adequados, por exemplo carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Os comprimidos, os pós, as hóstias e as cápsulas podem ser utilizados como formas de dosagem sólidas apropriadas para administração por via oral. Podem encontrar-se exemplos de veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e de métodos de fabrico para diversas composições em A. Gennaro (ed.) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edição, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Nas formas de preparação líquidas incluem-se soluções, suspensões e emulsões. A título de exemplo pode-se mencionar soluções em água ou em água com propilenoglicol para injecção parentérica ou a adição de edulcorantes e opacificantes para soluções, suspensões e emulsões destinadas a administração por via oral. Também se incluem nas formas de preparação líquidas as soluções para administração intranasal.

As preparações de aerossóis adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos sob a forma de pós, que podem estar em combinação com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, tal como um gás inerte sob pressão, por exemplo azoto.

Também se incluem preparações sob forma sólida que se destinam a ser transformadas, pouco tempo antes da sua utilização, em preparações sob a forma líquida para administração, quer por via oral quer parentérica. Incluem-se nessas formas líquidas soluções, suspensões e emulsões.

Também se podem administrar os compostos da invenção por via transdérmica. A composição transdérmica pode assumir a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões, e pode ser incluída num pacho transdérmico do tipo matricial ou de reservatório, tal como é convencional na técnica, para esta finalidade.

O composto é administrado, de preferência, por via oral.

A preparação farmacêutica assumirá, de preferência, uma forma de unidade de dosagem. Numa tal forma, a preparação pode ser dividida em doses unitárias de dimensão adequada contendo quantidades apropriadas da componente activa, por exemplo uma quantidade eficaz para se conseguir o objectivo pretendido.

A quantidade de composto activo numa unidade de dose da preparação pode ser variada ou ajustada entre cerca de 0,01 mg e cerca de 1000 mg, preferivelmente entre cerca de 0,01 mg e cerca de 750 mg, mais preferivelmente entre cerca de 0,01 mg e cerca de 500 mg, e de preferência entre cerca de 0,01 mg e cerca de 250 mg, consoante a aplicação específica.

As doses que são de facto utilizadas podem variar de acordo com as necessidades do paciente e a severidade do estado que se esteja a tratar. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular está bem ao alcance dos técnicos. Por conveniência, a dosagem total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia, consoante for necessário.

A quantidade e a frequência da administração dos compostos da invenção e/ou dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico será determinada de acordo com a opinião do médico assistente que levará em conta factores tais como a idade, o estado geral e a dimensão corporal do paciente, bem como a severidade dos sintomas que se estejam a tratar. Um regime de dosagem diária típico para administração por via oral pode variar entre cerca de 0,04 mg ao dia e cerca de 400 mg ao dia, em duas ou quatro doses parciais.

Outro aspecto da invenção é um método de se

tratar o cancro, que inclua administrar-se a um paciente que deles necessite, em simultâneo ou sequencialmente, uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de (a) um composto com a fórmula (I) ou IA e (b) um agente anti-neoplásico, um agente que afecte os microtúbulos ou um agente contra a angiogénesse.

Incluem-se nas classes de compostos que se podem utilizar como agentes quimioterapêuticos (agentes antineoplásicos): agentes alquilantes, antimetabolitos, produtos naturais e os seus derivados, hormonas e esteróides (incluindo análogos sintéticos), e sintéticos. São apresentados adiante exemplos de compostos que pertencem a estas classes.

Agentes alquilantes (incluindo mostardas azotadas, derivados de etilenoimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas e triazenos): Mostarda de uracilo, Clorometmina, Ciclofosfamida (Cytoxan®), Ifosfamida, Melfalan, Cloramambucilo, Pipobroman, Trietileno-melamina, Trietileno-tiofosforamina, Bussulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, e Temozolomida.

Antimetabolitos (incluindo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inibidores da adenosina desaminase): Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptoperquina, 6-Tioguanina, Fosfato de Fludarabina, Pentostatina, e Gemcitabina.

Produtos naturais e seus derivados (incluindo alcalóides vinca, antibióticos antitumorais, enzimas, lin-foquinas e epipodofilotoxinas): Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirrubicina, Idarrubicina, paclitaxel (o paclitaxel é comercializado sob a designação de Taxol® e encontra-se descrito em mais pormenor adiante, na secção intitulada "Agentes que Afectam os Microtúbulos"), Mitamicina, Deoxicofomicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Interferões (em especial IFN-a), Etoposido, e Teniposido.

Hormonas e esteróides (incluindo análogos sintéticos): 17 α -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Megestrol, Tamoxifene, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuproldo, Flutamida, Toremifene, Zoladex.

Sintéticos (incluindo complexos inorgânicos tais como os complexos de coordenação de platina): Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiureia, Amsacrina, Procarbazina, Mito-tano, Mitoxantrona, Levamisole, e Hexametilmelamina.

Os métodos para a administração segura e eficaz da maior parte destes agentes quimioterapêuticos são conhecidos dos especialistas na técnica. Para além disto, a sua

administração encontra-se descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterapêuticos encontra-se descrita no "Physicians' Desk Reference" (PDR), por exemplo na edição de 2002 (Medical Economics Company, Montvale, N.J. 07645-1742, USA); incorporando-se o seu conteúdo neste documento, por citação.

Tal como se utilize neste documento, um agente que afecta os microtúbulos é um composto que interfere com a mitose celular, isto é, que tem um efeito anti-mitósico, por afectar a formação dos microtúbulos e/ou a sua actuação. Tais agentes podem ser, por exemplo, agentes de estabilização dos microtúbulos ou agentes que perturbam a formação dos microtúbulos.

Os agentes que afectam os microtúbulos úteis na invenção são bem conhecidos dos especialistas da técnica, e neles se incluem, sem que a estes se limitem, alocolchicina (NSC 406042), Halicondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (por exemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de Taxol® (por exemplo derivados (tal como o NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), tritilcisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilonina A, epotilonina, e discodermolido (veja-se Service, (1996) Science, **274**:2009) estramustina, nocodazole, MAP4, e outros semelhantes. Também

são descritos exemplos de tais agentes na literatura científica e na de patentes, veja-se, por exemplo, Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* **110**:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* **57**:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* **387**:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* **8**:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* **271**:29807-29812.

Os agentes especialmente preferidos são compostos com actividade semelhantes à do paclitaxel. Nestes se incluem, sem que a estes eles se limitem, o paclitaxel e os derivados de paclitaxel (compostos semelhantes ao paclitaxel) e análogos. Podem obter-se comercialmente o paclitaxel e os seus derivados. Para além disto, são bem conhecidos dos especialistas da técnica os métodos para se fabricar paclitaxel e derivados de paclitaxel, e análogos (veja-se, por exemplo, as Pat. dos E. U. A. com os N°s. 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; e 5,296,506).

Mais especificamente, o termo "paclitaxel" tal como se emprega neste documento refere-se ao fármaco comercialmente disponível sob a designação de Taxol® (número no NSC: 125973). O Taxol® inibe a reprodução das células eucariotas por aumentar a polimerização das espécies de tubulina a feixes estabilizados de microtúbulos que são incapazes de se reorganizar nas estruturas próprias

para a mitose. Dos vários fármacos quimioterapêuticos, o paclitaxel gerou interesse por causa da sua eficácia em ensaios clínicos contra tumores refractários a fármacos, incluindo tumores nos ovários e nas glândulas mamárias (Hawkins (1992) Oncology, **6**: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. **13**: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. **82**: 1247-1259).

Podem avaliar-se agentes adicionais que afectam os microtúbulos utilizando um dos muitos testes adequados existentes na técnica, por exemplo, um teste semi-automático que mede a actividade de polimerização da tubulina dos análogos do paclitaxel, em combinação com um teste celular para medir o potencial desses compostos para bloquearem células na mitose (veja-se Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. **41**:37-47).

Em geral, determina-se a actividade de um composto em teste levando uma célula ao contacto com esse composto e determinando se o ciclo celular sofre ou não uma perturbação, em particular, pela perturbação do evento mitósico. Uma tal inibição pode ser mediada pela deterioração do aparelho de mitose, por exemplo desarranjando a formação normal de feixes. Podem caracterizar-se por uma morfologia alterada as células em que a mitose resulta interrompida (por exemplo por compactação dos microtúbulos, por um aumento do número de cromossomas, etc.).

Numa concretização preferida, podem despistar-se *in vitro* compostos com uma possível actividade de polimerização de tubulina. Numa concretização preferida, despista-se nos compostos contra células WR21 em cultura (derivadas da linha 69-2 wap-ras de murganhos), uma inibição da polimerização e/ou uma possível alteração da morfologia celular, em especial quanto à compactação dos microtúbulos. Pode-se levar a cabo o despiste dos compostos que testarem positivos, *in vivo*, utilizando murganhos nus que possuam as células tumorais WR21. São descritos protocolos pormenorizados para este método de despiste em Porter (1995) Lab. Anim. Sci., **45**(2):145-150.

São bem conhecidos dos especialistas da técnica outros métodos de despistar compostos quanto à existência de uma actividade pretendida. Esses testes envolvem tipicamente testes de inibição da montagem e/ou da desmontagem dos microtúbulos. São descritos testes para a montagem dos microtúbulos em, por exemplo, Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., **89**: 737-758. A Pat. E. U. A. N°. 5.569.720 também descreve testes *in vitro* e *in vivo* para compostos com actividade semelhante à do paclitaxel.

Os métodos para a administração segura e eficaz dos agentes que afectam os microtúbulos acima, são conhecidos dos especialistas da técnica. Para além disto, a sua administração está descrita na literatura de base. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterapêuticos está descrita no "Physicians' Desk Reference"

(PDR), por exemplo na edição de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, N.J. 07645-1742, USA); cujo conteúdo se incorpora neste documento, por citação.

A quantidade e a frequência de administração dos compostos com a formula (I) ou IA e dos agentes quimioterapêuticos e/ou de terapia de radiação será determinada consoante a opinião do médico assistente levando em conta factores tais como a idade, o estado geral e a dimensão corporal do paciente, bem como a severidade da doença que se estiver a tratar. Um regime de dosagem para o composto com a formula (I) ou IA pode ser uma administração por via oral de entre 10 mg e 2000 mg/dia, preferivelmente 10 a 1000 mg/dia, mais preferivelmente 50 a 600 mg/dia, em duas ou em quatro (preferivelmente duas) doses parciais, para bloquear o crescimento do tumor. Pode também utilizar-se terapia intermitente (por exemplo uma semana em cada três semanas, ou três em cada quatro semanas).

Os agentes quimioterapêuticos e/ou a terapia com radiação podem ser administrados de acordo com os protocolos terapêuticos que são bem conhecidos dos especialistas da técnica. Será evidente para os especialistas da técnica que a administração de um agente quimioterapêutico e/ou de terapia com radiação podem ser variados de acordo com a doença que se esteja a tratar e com os efeitos conhecidos do agente quimioterapêutico e/ou da terapia com radiação sobre aquela doença. Além disto, e de acordo com os conhecimentos do médico especializado, podem variar-se

os protocolos terapêuticos (por exemplo as quantidades de cada dose e as alturas de administração), atentos os efeitos dos agentes terapêuticos administrados (isto é, agente antineoplásico ou radiação) que forem observados sobre o paciente, e levando em conta as reacções observadas da doença em relação aos agentes terapêuticos.

Nos métodos desta invenção, administra-se um composto com a fórmula (I) ou IA em simultâneo ou sequencialmente com um agente quimioterapêutico e/ou radiação. . Não é portanto necessário que, por exemplo, o agente quimioterapêutico e o composto com a formula (I) ou IA, ou a radiação e o composto com a formula (I) ou IA, sejam administrados em simultâneo ou essencialmente em simultâneo. A vantagem de uma administração em simultâneo ou essencialmente em simultâneo encontra-se bem ao alcance da capacidade de decisão do médico especialista.

Para além disto e em geral, o composto com a formula (I) u IA e o agente quimioterapêutico não têm que ser administrados na mesma composição farmacêutica, e podem, atentas as suas diferentes características físicas e químicas, ter que ser administrados por vias diferentes. Por exemplo, pode administrar-se por via oral o composto com a fórmula (I) ou IA de modo a serem gerados e mantidos bons teores sanguíneos deste composto, enquanto o agente quimioterapêutico pode ser administrado por via endovenosa. A determinação do modo de administração e de se é aconselhável a administração, quando possível, na mesma

composição farmacêutica, encontra-se bem adentro das capacidades de um médico especialista. Pode-se levar a cabo a administração inicial de acordo com os protocolos conhecidos na técnica, e depois, com base nos efeitos observados, o médico especialista pode modificar os modos de administração e as alturas da administração.

A escolha específica de um determinado composto com a fórmula (I) ou IA, e de um agente quimioterapêutico e/ou radiação, dependerá do diagnóstico dos médicos assistentes e da sua opinião acerca do protocolo de tratamento mais apropriado.

Pode administrar-se na mesma altura o composto com a fórmula (I) e um agente quimioterapêutico e/ou radiação (por exemplo em simultâneo, essencialmente em simultâneo ou adentro de um mesmo protocolo de tratamento), ou sequencialmente, consoante a natureza da doença proliferativa, do estado do paciente, e da escolha do agente quimioterapêutico específico e/ou da radiação que serão administrados ao paciente em conjunto (isto é, no mesmo protocolo de tratamento) com o composto com a fórmula (I) ou IA.

Caso o composto com a fórmula (I) ou IA e o agente quimioterapêutico e/ou a radiação não sejam aplicados em simultâneo ou essencialmente em simultâneo, a ordem inicial pela qual são administrados o composto com a fórmula (I) ou IA e o agente quimioterapêutico e/ou a radiação pode não ser importante. Assim, pode administrar-

se em primeiro lugar o composto com a fórmula (I) ou IA seguindo-se a administração do agente quimioterapêutico e/ou da radiação; ou pode administrar-se em primeiro lugar o agente quimioterapêutico e/ou a radiação seguindo-se a administração do composto com a fórmula (I) ou IA. Esta administração alternada pode ser repetida durante um único protocolo de tratamento. A determinação da ordem de administração, e do número de repetições da administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento está bem dentro dos conhecimentos de um médico especialista, depois de avaliar a doença que se está a tratar e o estado do paciente.

Por exemplo, o agente quimioterapêutico e/ou a radiação podem ser administrados em primeiro lugar, em especial se se tratar de um agente citotóxico, e depois o tratamento pode ser continuado pela administração do composto com a fórmula (I) ou IA, seguindo-se, quando tal for determinado como vantajoso, a administração de um agente quimioterapêutico e/ou de radiação, e assim por diante até se completar o protocolo de tratamento.

O médico responsável pode portanto, de acordo com a sua experiência e os seus conhecimentos, modificar cada protocolo para a administração de um componente (agente terapêutico, isto é, o composto com a fórmula (I) ou IA, agente quimioterapêutico ou radiação) do tratamento consoante as necessidades individuais de cada paciente, enquanto o tratamento prossegue.

O medico assistente, quando avalia se um tratamento é eficaz com a dosagem administrada, levará em conta o bem estar geral do paciente bem como sinais mais definidos tais como o alívio de sintomas relacionados com a doença, a inibição do crescimento do tumor, uma diminuição real das dimensões do tumor, ou a inibição da metástase. Pode medir-se a dimensão do tumor por métodos padrão, tais como estudos radiológicos, por exemplo varrimentos em TAC ou em IRM, e podem utilizar-se médicos consecutivas para avaliar se ocorreu ou não um retardamento do crescimento do tumor ou mesmo uma inversão. O alívio de sintomas relacionados com a doença, tais como a dor, bem como a melhoria do estado geral, podem também ser utilizados para avaliar a eficácia do tratamento.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Os compostos da invenção presente são úteis para o tratamento de estados e de doenças mediados pelas quimioquinas CXC. Esta utilidade é manifestada pela sua capacidade de inibir o IL-8 e a quimioquina GRO- α , tal como foi demonstrado nos seguintes ensaios *in vitro*.

Testes de Ligação a Receptores:

Avaliação de CXCR1 SPA

Colocou-se em cada um dos poços de uma placa de 96 poços, uma mistura reaccional preparada com 10 μ g de membranas sobre-expressando hCXCR1-CHO (Biosignal) e 200

μg /poço de pérolas WGA-SPA (Amersham) em 100 μL , em tampão de ensaio CXCR1 (HEPES 25 mM, pH 7,8, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, NaCl 125 mM, com 0,1% de BSA) (Sigma). Preparou-se em tampão de CXCR1 uma reserva de ligando 0,4 nM, [^{125}I]-IL-8 (NEN). Prepararam-se 20 X soluções de reserve dos compostos em teste, em DMSO (Sigma). Preparou-se 6X em tampão CXCR1 uma solução de reserva de IL-8 (R&D). Adicionaram-se as soluções acima a uma placa de ensaio com 96 poços (Perkin Elmer) como se segue: 10 μL de composto em teste ou de DMSO, 40 μL de tampão de ensaio CXCR1 ou de reserva de IL-8, 100 μL de mistura reaccional, 50 μL de reserva de ligando (valor final de [Ligando]=0,1 nM). Agitaram-se as placas do ensaio durante 5 minutos num agitador de placas, e depois incubaram-se durante 8 horas antes de se determinarem as cpm/poço num contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer). Determinou-se a % de inibição total de ligação de NSB (250 nM em IL-8) para obter os valores de IC₅₀. Os compostos desta invenção apresentavam valores de IC₅₀<20 μM . Os compostos mais preferidos apresentavam valores de K_i numa gama de entre 3 nM e 120 nM.

Avaliação de CXCR2 SPA

Colocou-se em cada um dos poços de uma placa de 96 poços, uma mistura reaccional preparada com 10 μg de membranas sobre-expressando hCXCR2-CHO (Biosignal) e 200 μg /poço de pérolas WGA-SPA (Amersham) em 100 μL , em tampão de ensaio CXCR1 (HEPES 25 mM, pH 7,8, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, NaCl 125 mM, com 0,1% de BSA) (Sigma). Preparou-se em tampão de CXCR2 uma reserva de ligando 0,4 nM, [^{125}I]-IL-8

(NEN). Prepararam-se 20 X soluções de reserve dos compostos em teste, em DMSO (Sigma). Preparou-se 6X em tampão CXCR2 uma solução de reserva de IL-8 (R&D). Adicionaram-se as soluções acima a uma placa de ensaio com 96 poços (Perkin Elmer) como se segue: 10 μ L de composto em teste ou de DMSO, 40 μ L de tampão de ensaio CXCR1 ou de reserva de IL-8, 100 μ L de mistura reaccional, 50 μ L de reserva de ligando (valor final de [Ligando]=0,1 nM). Quando se prepararam 40X soluções de reserva dos compostos em teste em DMSO, utilizou-se o protocolo acima excepto que se utilizaram 5 μ L de composto em teste ou de DMSO, e 45 μ L de tampão CXCR2. Agitaram-se as placas do ensaio durante 5 minutos num agitador de placas, e depois incubaram-se durante 2-8 horas antes de se determinarem as cpm/poço num contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer). Determinou-se a % de inibição total de ligação menos a ligação não específica (com GRO- α 250 nM ou com antagonista 50 μ M) para obter os valores de IC₅₀. Os compostos desta invenção apresentavam valores de IC₅₀<5 μ M. Os compostos mais preferidos apresentavam valores de K_i numa gama de entre 0,8 nM e 40 nM.

Determinação da Fluorescência de Cálcio (FLIPR)

Plaquearam-se células HEK 293 transfectadas de forma estável com hCXCR2 e Gαi/q a 10.000 células por poço, numa placa em Poli-D-Lisina Preto/Transparente (Becton Dickinson) e incubou-se durante 48 horas sob 5% de CO₂, 37°C. Incubaram-se então as culturas com fluo-4 AM 4 mM, (Molecular Probes) em Tampão de Inclusão de Corante (1% em FBS, HBSS c/ Ca & Mg, 20 mM em HEPES (Cellgro), 2,5 mM em

Probenicid (Sigma), durante 1 hora. Lavaram-se as culturas com tampão de lavagem (HBSS c/ Ca, & Mg, 20 mM em HEPES, 2,5 mM em Probenicid) por três vezes, e depois adicionou-se 100 µL/poço de tampão de lavagem.

Durante a incubação, prepararam-se os compostos sob a forma das suas soluções de reserve 4X, em DMSO a 0,4% (Sigma) e tampão de lavagem, e adicionaram-se aos poços correspondentes na primeira placa de adição. Prepararam-se concentrações de IL-8 ou de GRO- α (R&D Systems) a 4X em tampão de lavagem + 0,1% de BSA, e adicionaram-se aos seus poços correspondentes na segunda placa de adição.

Colocaram-se então a placa de cultura e ambas as placas de adição no sistema gerador de imagens FLIPR para se determinar a alteração da fluorescência de cálcio por adição de composto e depois de ligando. Em suma, adicionaram-se soluções de 50 µL de composto ou solução de DMSO aos poços respectivos e mediu-se a alteração da fluorescência do cálcio durante 1 minuto no FLIPR. Após uma incubação de 3 minutos no instrumento, adicionou-se então 50 µL de ligando e mediu-se a alteração da fluorescência do cálcio no instrumento FLIPR durante 1 minuto. Determinou-se a área sob cada curva de estimulação, e os valores obtidos forma utilizados para determinar a % de estimulação pelo composto (agonista) e a % de Inibição da resposta Total do Cálcio ao ligando (IL-8 0,3 nM ou GRO- α) para se obterem os valores de IC₅₀ dos compostos em teste.

Testes de quimiotaxia para 293-CXCR2

Monta-se um teste de quimiotaxia utilizando enxertos Fluorblock (Falcon) para células 293-CXCR2 (células HEK-293 que sobre-expressam CXCR2 humano). O protocolo padrão utilizado no presente foi como se segue:

1. Revestem-se os enxertos com colagéneo IV (2 µg/mL) durante 2 horas a 37°C.
2. Retira-se o colagénio e deixam-se secar os enxertos ao ar de um dia para o outro
3. Marcam-se as células com calceína AM 10 µM (Molecular Probes) durante 2 horas. A marcação é feita em meio completo com 2% de FBS.
4. Preparam-se diluições dos compostos em meio mínimo (0,1% de BSA) e colocam-se dentro do enxerto que se posiciona dentro dos poços de uma placa de 24 poços. No poço existe também IL-8 a uma concentração de 0,25 nM em meio mínimo. Lavam-se as células e voltam a suspender-se dentro do enxerto a uma concentração de 50.000 células por enxerto.
5. Incuba-se a placa durante 2 horas e retiram-se os enxertos que se colocam numa nova placa de 24 poços. Detecta-se a fluorescência com uma excitação a 485 nM e uma emissão a 530 nM.

Testes de Citotoxicidade

Leva-se a cabo um teste de citotoxicidade para os compostos CXCR2 sobre células 293-CXCR2. Testam-se concentrações dos compostos quanto à sua toxicidade a concentrações elevadas, para determinar se elas podem ser utilizadas para uma avaliação ulterior em testes de ligação e testes baseados em células. O protocolo é como se segue:

1. Plaqueiam-se células 293-CXCR2 de um dia para o outro a uma concentração de 5.000 células por placa em meio completo.
2. Preparam-se diluições dos compostos em meio mínimo com 0,1 % de BSA. Decanta-se o meio e adicionam-se diluições dos compostos. Incubam-se as placas durante 4, 24 e 48 horas. Marcam-se as células com calceína AM 10 μ M AM durante 15 minutos para determinar a viabilidade das células. O método de detecção é o mesmo que se utilizou acima.

Teste em Agar Mole

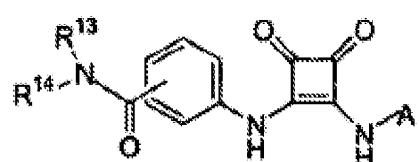
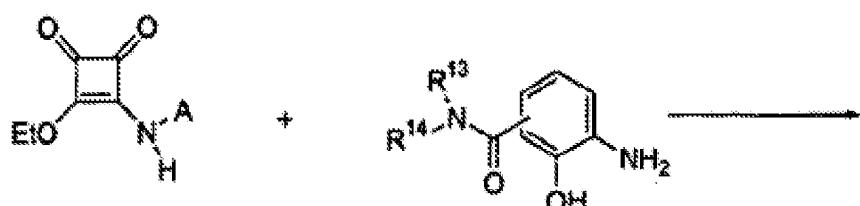
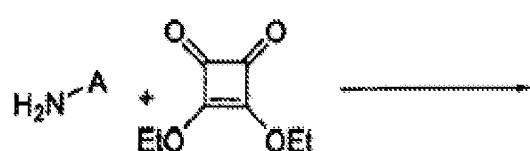
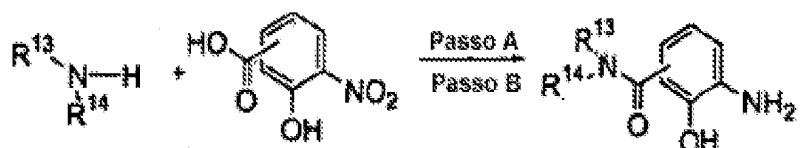
Colocam-se 10.000 SKMEL-5 células por poço, numa mistura de agar a 1,2% com meio complete, com diversas diluições de composto. A concentração final em agar é de 0,6%. Passados 21 dias contrastam-se as colónias de células viáveis com uma solução de MTT (a 1 mg/mL em PBS). Varrem-

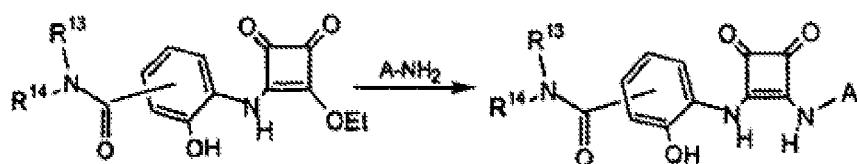
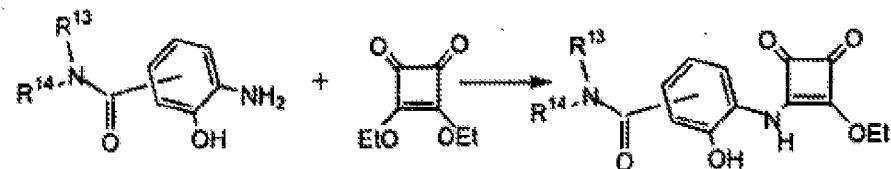
se então as placas para se determinar o número de colónias e as suas dimensões. Determina-se o valor de IC_{50} comparando a área total com a concentração de composto.

Podem produzir-se os compostos com as fórmulas (I) ou IA por processos conhecidos dos especialistas da técnica, de acordo com os esquemas reaccionais seguintes e com as preparações e exemplos adiante.

Um procedimento geral para a preparação de compostos com a fórmula I ou IA é como se segue:

Esquema I

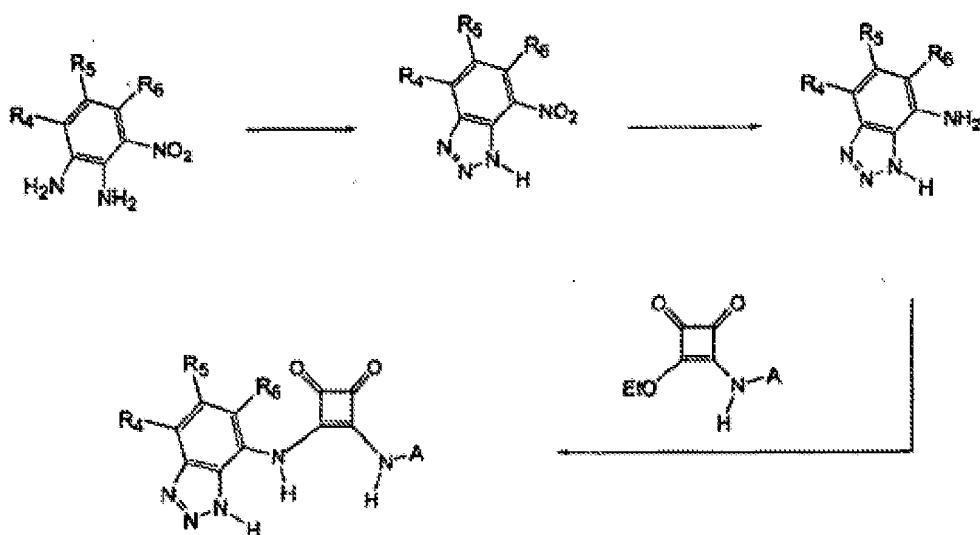
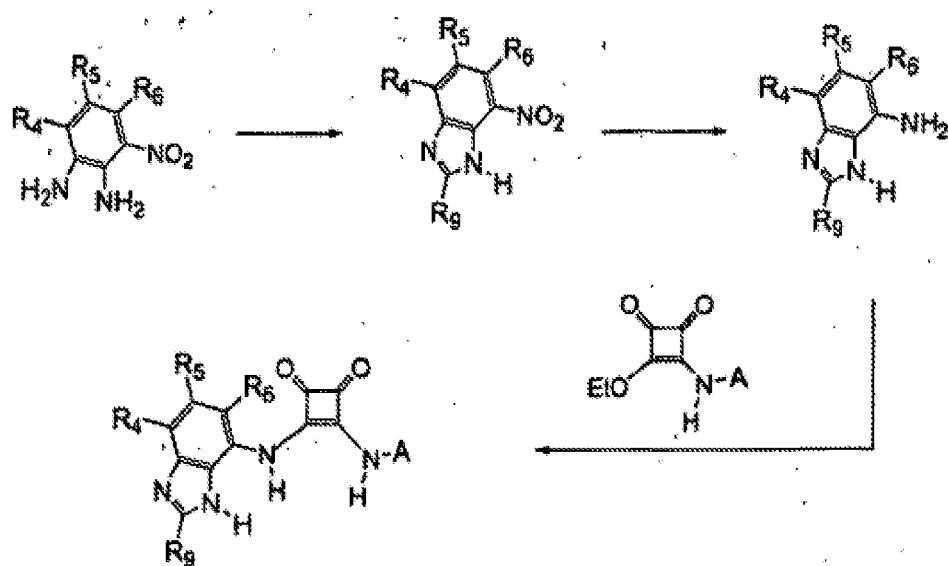


Esquema 2Esquema 1

Condensa-se uma amina (Passo A) com um ácido nitrossalicílico nas condições habituais de acoplamento e reduz-se a nitrobenzamida resultante (Passo B) sob uma atmosfera de hidrogénio e na presença de um catalisador adequado. O sintão adicional necessário para a síntese do composto alvo é preparado pela condensação de uma arilamina com o esquarato de dietilo disponível comercialmente, para se obter o aminoetoxiesquarato como produto. Por condensação subsequente deste intermediário com a aminobenzamida preparada anteriormente obtém-se o antagonista de quimioquina pretendido (Esquema 1).

Esquema 2

Em alternativa, condensa-se primeiro a aminobenzamida do Esquema 1 com o esquarato de dietilo disponível comercialmente para se obter um derivado monoetoxilado alternativo. Por condensação deste intermediário com uma amina obtém-se o antagonista de quimioquina pretendido.

Esquema 3Esquema 4Esquema 3

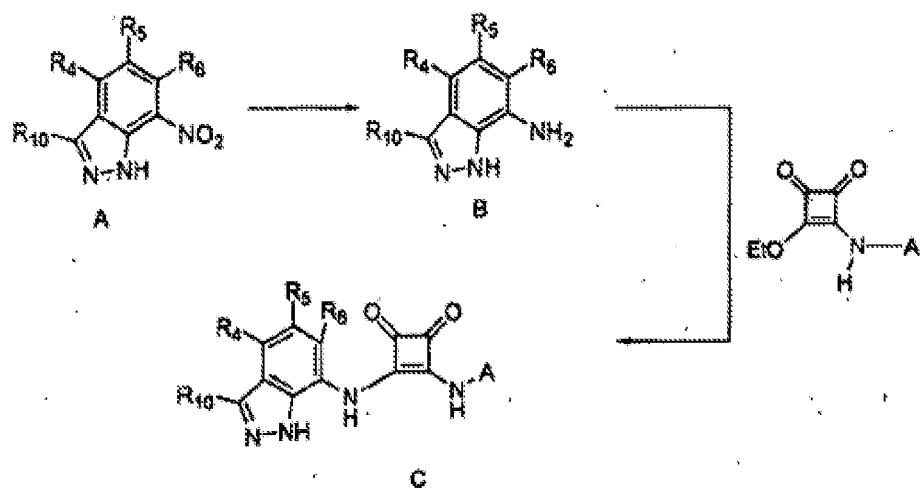
Preparam-se compostos de benzotriazole com a Fórmula (I) ou IA agitando nitrofenilenodiaminas com

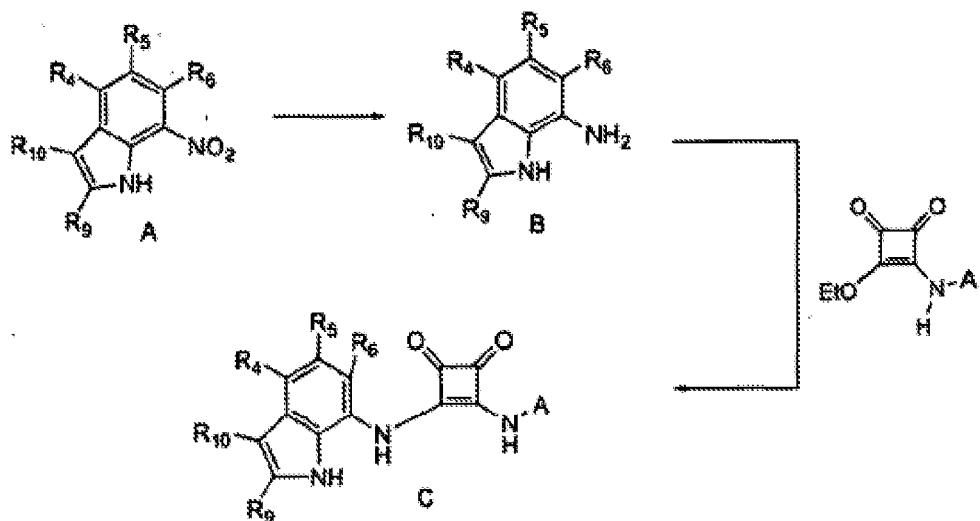
nitrito de sódio em ácido acético a 60°C para se obterem os nitrobenzotriazoles intermediários (Esquema 3). Por redução do grupo nitroílo na presença de um catalisador de paládio e de uma atmosfera de hidrogénio obtém-se como produto a amina. Uma condensação subsequente deste intermediário com o aminoetoxiesquarato anteriormente preparado (Esquema 1) proporciona o antagonista de quimioquina pretendido.

Esquema 4

Por condensação de nitrofenilenodiaminas com anidridos ou com ácidos activados ao refluxo (Esquema 4) obtém-se os benzimidazoles intermediários que após redução com hidrogénio gasoso e catalisador de paládio, e condensação com o aminoetoxiesquarato anteriormente preparado (Esquema 1) permite obter os benzimidazoles antagonistas de quimioquina.

Esquema 5



Esquema 6Esquema 5

Podem preparar-se as estruturas de indazole com a Fórmula (I) ou IA de acordo com o Esquema 5, por redução do nitroindazole A (J. Am. Chem. Soc. 1943, **65**, 1804-1805) para se obter o aminoindazole B, e condensação subsequente com o aminoethoxiesquarato preparado anteriormente (Esquema 1).

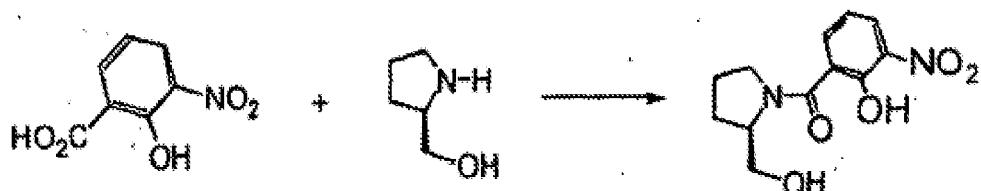
Esquema 6

Podem preparar-se as estruturas de indole com a Fórmula (I) ou IA de acordo com o Esquema 5, por redução do nitroindazole A (J. Med. Chem. 1995, **38**, 1942-1954) para se obter o aminoindole B, e por condensação subsequente com o aminoethoxiesquarato anteriormente preparado (Esquema 1).

A invenção que se descreve neste documento é exemplificada pelas preparações e pelos exemplos seguintes,

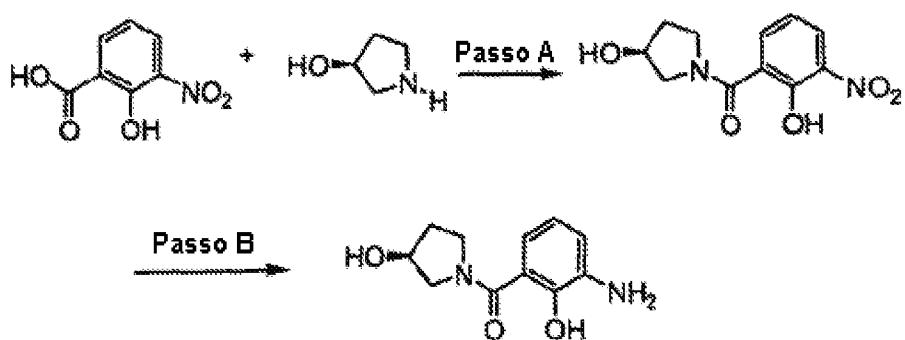
que não devem ser interpretados de modo a constituírem limitações do âmbito da invenção. Podem ser aparentes aos especialistas da técnica caminhos mecanísticos alternativos e estruturas análogas.

EXEMPLO PREPARATIVO 1



Misturaram-se ácido 3-nitrossalicílico (500 mg, 2,7 mmol), DCC (563 mg) e acetato de etilo (10 mL), e agitou-se durante 10 minutos. Adicionou-se (*R*)-(-)-2-pirrolidinametanol (0,27 mL) e agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrou-se o sólido e lavou-se o filtrado com NaOH 1N. Acidificou-se a fase orgânica resultante e secou-se sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Uma purificação do resíduo por cromatografia em camada fina preparativa (silicagel, CH₂Cl₂ com 5 % de MeOH, saturado com AcOH) permitiu obter o produto (338 mg, MH⁺=267).

EXEMPLO PREPARATIVO 2



Passo A

Misturaram-se ácido 3-nitrossalicílico (9,2 g), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfónio (PyBroP, 23 g) e N,N-di-isopropiletilamina (DIEA, 26 mL) em CH₂Cl₂ anidro (125 mL), e agitou-se a 25°C durante 30 min. Adicionou-se-lhe (R)-(+)-3-pirrolidinol (8,7 g) em CH₂Cl₂ (25 mL) ao longo de 25 minutos, e agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extraiu-se a mistura com NaOH aquoso 1 M NaOH e rejeitou-se a fase orgânica. Acidificou-se a fase aquosa com solução de HCl 1 M, extraiu-se com EtOAc, secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto em bruto (7 g) que se utilizou sem purificação adicional.

Passo B

Agitou-se o produto em bruto do Passo A acima com Pd a 10% sobre C (0,7 g) em MeOH (100 mL), sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado em vazio, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna (silicagel, CH₂Cl₂ com 10 % de MeOH, saturado com NH₄OH) para se obter o produto (2,5 g, 41%, MH⁺=223).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.1

Adicionou-se a N-BOC-3-(amino)piperidina (0,5 g) dissolvida em CH₂Cl₂ (10 mL), isocianato de benzilo (3 mmol). Depois de se agitar durante 2 horas, adicionou-se uma resina captadora de aminas (1,9 mmol) e agitou-se a mistura de um dia para o outro, filtrou-se, lavou-se a resina em retorno com CH₂Cl₂ e com metanol, e concentraram-se os orgânicos em vazio. Por agitação do material em bruto com dioxano 4N em HCl (40 mL) durante 2,5 horas, antes de se concentrar em vazio, obteve-se o composto em título (41%, MH⁺=369).

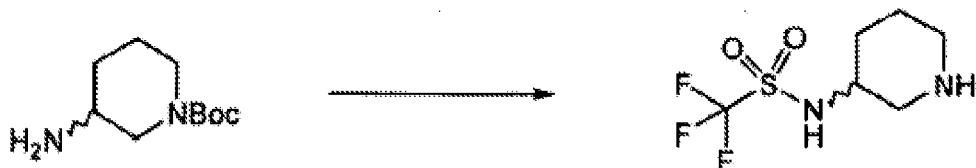
EXEMPLOS PREPARATIVOS 2.2-2.6

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo preparativo 2.1 mas utilizando o isocianato (ou o cloroformato) indicados na Tabela adiante, obtiveram-se as aminas que se utilizaram sem purificação adicional.

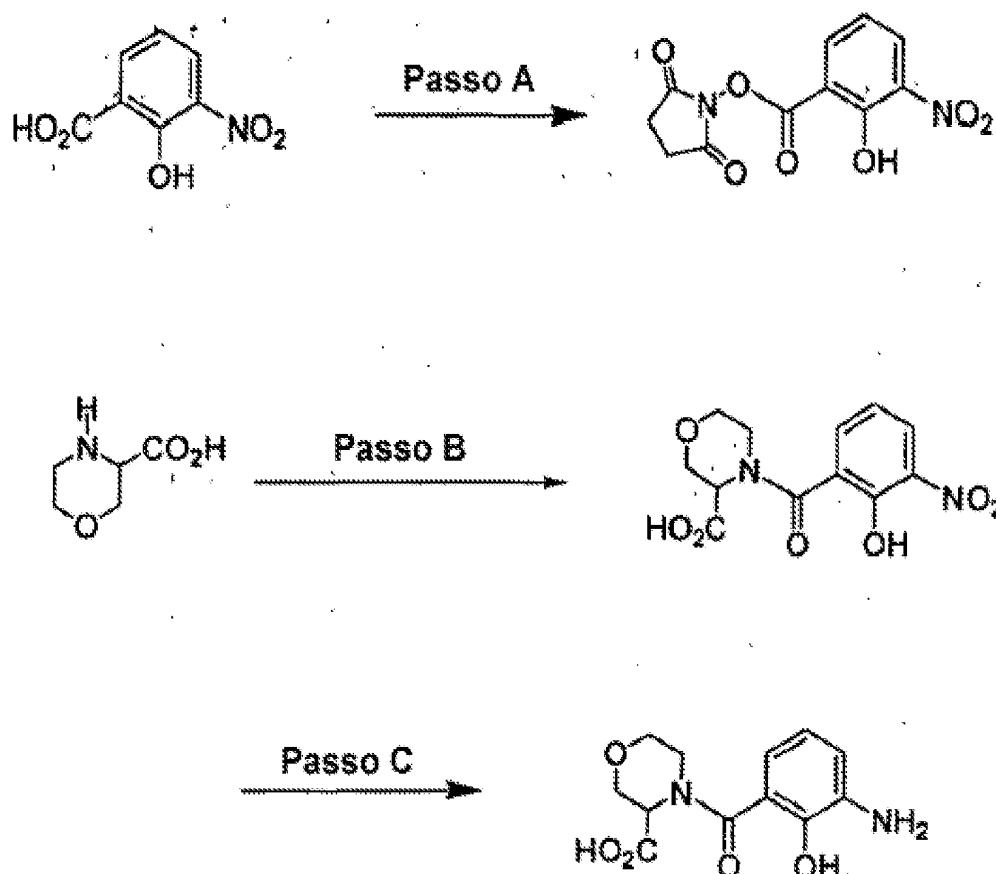
Exº. Prep.	Amina	Isocianato	Amina
2.2			

(continuação)

Exº. Prep.	Amina	Isocianato	Amina
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

EXEMPLO PREPARATIVO 2.7

Adicionou-se, a N-BOC-3-(amino)piperidina (5 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 (30 mL), anidrido trifluorometanossulfônico (5 mmol), e agitou-se a mistura de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura em vazio, diluiu-se com CH_2Cl_2 (10 mL) e tratou-se com ácido trifluoroacético (10 mL). Depois de se agitar durante 2 horas, concentrou-se a mistura em vazio para se obter o composto em título (43%, $\text{MH}^+ = 233,1$).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.8Passo A

Adicionaram-se ácido 3-nitrossalicílico (5 mmol) e N-hidroxissuccinimida (5 mmol) a uma solução de 2% de DMF/CH₂Cl₂, seguindo-se adição de DCC (5 mmol). Depois de se agitar durante 2 horas, filtrou-se a mistura e concentrou-se em vazio utilizando-se o resíduo directamente no Passo B.

Passo B

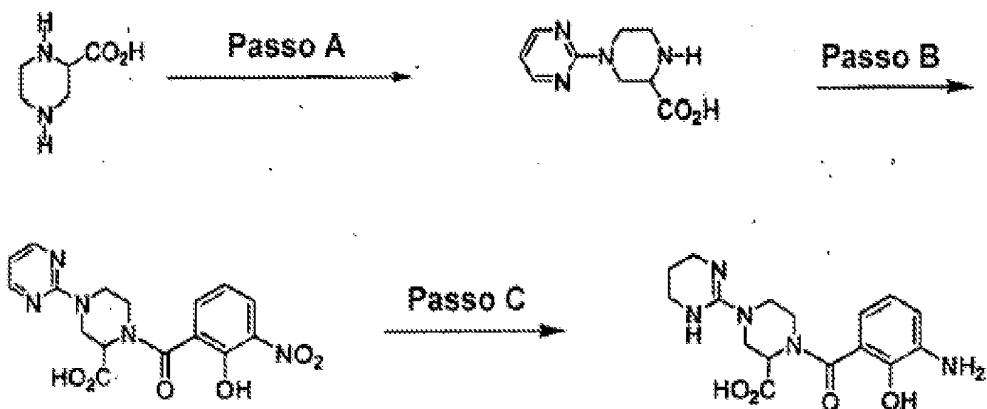
Suspendeu-se o produto do Passo A acima em DMF e adicionou-se-lhe ácido morfolino-2-carboxílico•HCl (5 mmol)

em CH_2Cl_2 (10 mL)/DMF (5 mL), e di-isopropiletilamina (10 mmol). Agitou-se a mistura de um dia para o outro, filtrou-se, tornou-se básica adicionando-lhe NaOH 1 N (50 mL), lavou-se com CH_2Cl_2 , acidificou-se com HCl 5 N e extraiu-se com EtOAc. Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o composto pretendido que se utilizou directamente no Passo C ($\text{MH}^+=296$).

Passo C

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, mas partindo do produto do Passo B acima, obteve-se o composto em título (23%, $\text{MH}^+=267$).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.9



Passo A

Agitaram-se ácido 2-Piperazinacarboxílico e 2-cloro-1,3-pirimidina com trietilamina e MeOH. Depois de se agitar de um dia para o outro ao refluxo, filtrou-se a mistura e concentrou-se em vazio para se obter o composto

pretendido que se utilizou directamente no Passo B ($\text{MH}^+ = 209$).

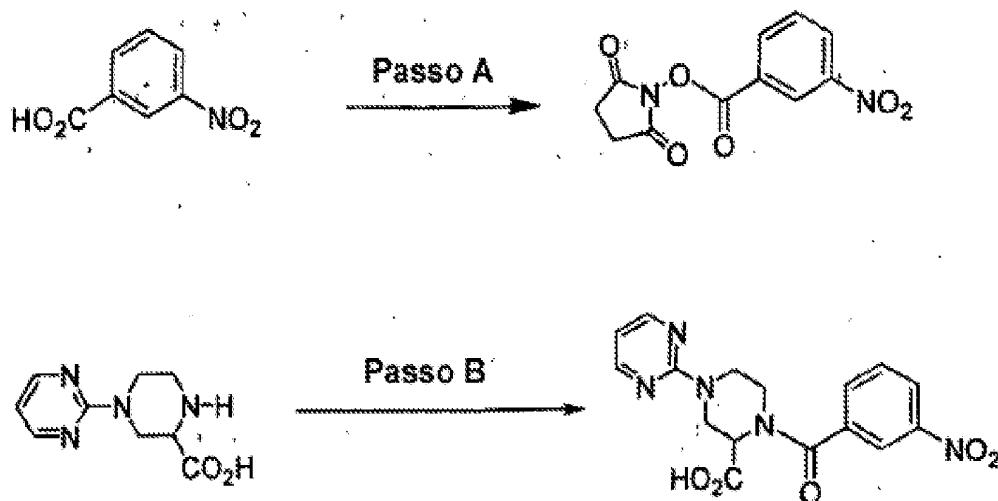
Passo B

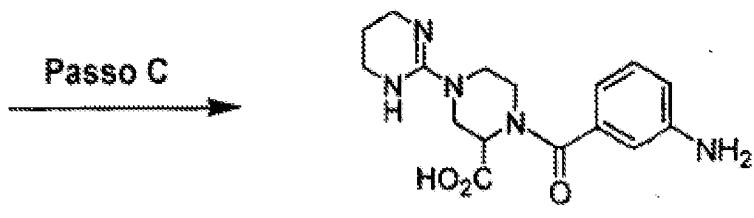
Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2.8, excepto que se utilizou o produto do Passo A do Exemplo Preparativo 2.9 acima, obteve-se o composto pretendido (41 %, $\text{MH}^+ = 374$).

Passo C

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou o produto do Passo B acima, obteve-se o composto pretendido (99%, $\text{MH}^+=344$).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.10





Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 2.8, excepto que se utilizou o ácido 3-nitrobenzóico, obteve-se o composto pretendido que se utilizou directamente no Passo B.

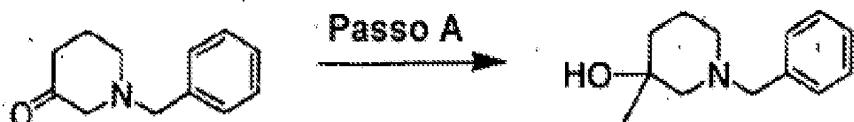
Passo B

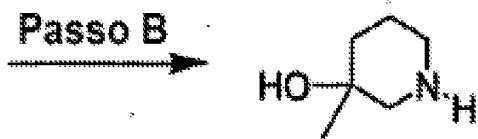
Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo Passo B do Exemplo Preparativo 2.9, excepto que se utilizaram os produtos do Passo A do Exemplo Preparativo 2.9, e do Passo A do Exemplo Preparativo 2.10, obteve-se o composto pretendido (86%).

Passo C

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, mas partindo do produto do Passo B acima, obteve-se o composto pretendido (67%, $MH^+ = 331$).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.11



Passo A

Agitou-se N-Benzilpiperidona (2 g, sal de HCl, hidrato) com THF (20 mL), concentrhou-se à secura, e coloucou-se em alto vácuo. Diluiu-se o resíduo com THF (20 mL), e adicionou-se-lhe por intermédio de uma seringa metilítio (2,5 eq., a 1,6 N em Et₂O). Depois de se agitar durante 3 horas, concentrhou-se a mistura em vazio, diluiu-se com água, extraiu-se com CH₂Cl₂, e secou-se sobre Na₂SO₄. Uma filtração e uma concentração em vazio permitiram obter o produto pretendido (50%, MH⁺ = 205).

Passo B

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, mas partindo do produto do Passo A acima, obteve-se o composto em título (95%, MH⁺=116).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.12**Passo B** →**Passo C** →

Passo A

Adicionou-se, a uma solução de N-benzil-N-metilamina (20 mmol) em acetona (50 mL), HCl concentrado (20 mmol), paraformaldeído (30 mmol) e 2-propanol (2 mL). Depois de se aquecer de um dia para o outro ao refluxo, concentrou-se a mistura em vazio, diluiu-se com água, tornou-se básica a b pH 14 e extraiu-se com éter. Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto pretendido (98%), que se utilizou directamente no Passo B.

Passo B

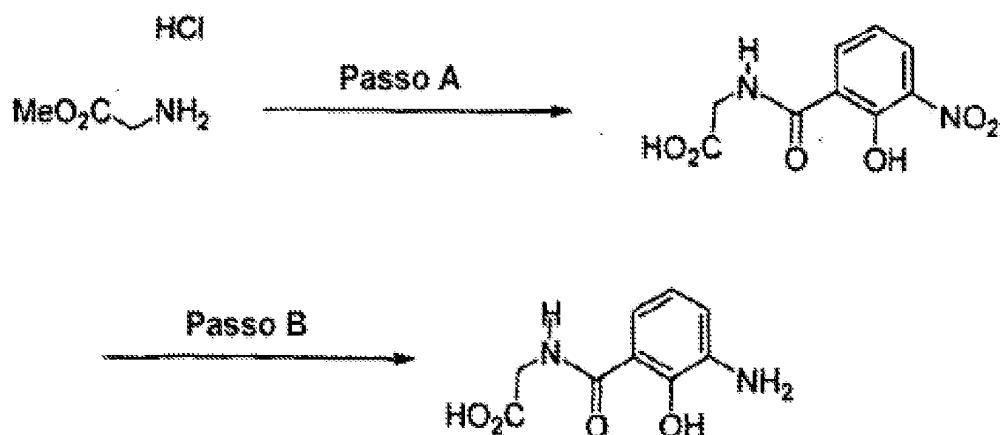
Dissolveu-se o produto do Passo A acima (500 mg) em MeOH (20 mL) e adicionou-se a esta solução NaBH₄ (50 mg). Depois de se agitar durante 10 minutos, concentrou-se a solução em vazio para se obter o composto pretendido, que se utilizou directamente no Passo C, sem purificação.

Passo C

Diluiu-se o produto do Passo B acima com MeOH (20 mL) e adicionou-se a esta solução AcOH (0,1 mL), uma quantidade catalítica de Pd/C (a 10%) e agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H₂ (balão) de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura, adicionou-se-lhe HCl 4 N em dioxano (1 mL), e concentrou-se a mistura em vazio para se obter o

composto pretendido, que se utilizou directamente sem purificação.

EXEMPLO PREPARATIVO 2.13

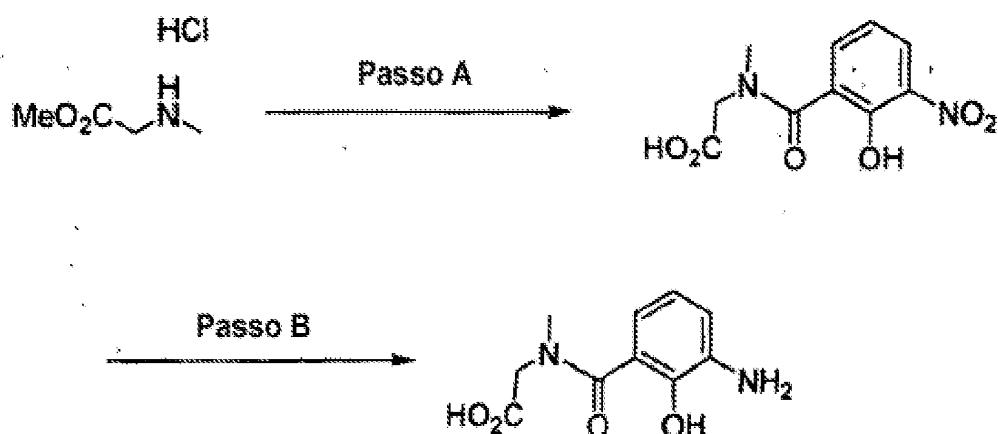


Passo A

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 2, excepto que se partiu de glicinato de metilo, obteve-se o éster pretendido. Verteu-se a mistura por sobre 200 mL de NaOH 1 N, e depois extraiu-se com diclorometano. Ajustou-se o pH a 1 e adicionou-se-lhe NaCl até à saturação. Passadas diversas horas, filtrou-se o precipitado resultante e lavou-se com água fria para se obter o produto pretendido (42%).

Passo B

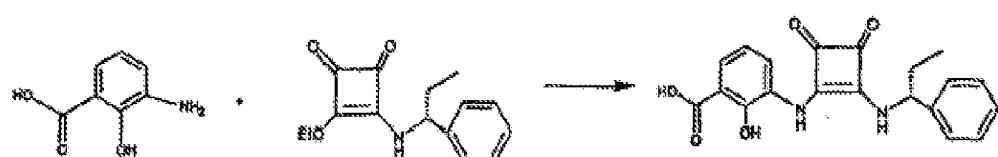
Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, mas partindo do produto do Passo A acima, obteve-se o composto em título (95%).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.14Passo A

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 2.13, excepto que se partiu de N-metilglicinato de metilo, obteve-se o produto pretendido (18%).

Passo B

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, mas partindo do produto do Passo A acima, obteve-se o composto em título (95%, $\text{MH}^+ = 225$).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.15

Misturou-se a ciclobutenodiona intermediária do Exemplo Preparativo 87 (200mg), DIEA (100 µl), ácido 3-aminossalicílico (120 mg) e EtOH (4 mL), e aqueceu-se ao refluxo de um dia para o outro para se obter o composto em título (90%, $\text{MH}^+ = 367$).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.16



Misturou-se o N-óxido acima (2 g) com $\text{H}_2\text{NMe}/\text{H}_2\text{O}$ (15 cm^3), e aqueceu-se a 140°C de um dia para o outro. Adicionou-se carbonato de potássio (1,3 g) e concentrou-se a mistura em vazio. Por extracção com EtOH e concentração do filtrado, obtiveram-se 1,56 g da amina em bruto ($\text{MH}^+ = 125$).

EXEMPLO PREPARATIVO 3-10.50

Seguindo os procedimentos descritos nos Exemplos Preparativos 1-2, mas partindo do ácido carboxílico, da amina, e do agente de acoplamento [DCC (Exº. Prep. 1) ou de PyBrop (Exº. Prep. 2)], que se listam na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as amidas indicadas, que se utilizaram sem purificação adicional.

Exº.	Ácido Prep. Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
3				1. PyBroP 2. 87%, 86% 3. 181
4				1. PyBroP 2. 49% 3. 209
5		NH ₃		1. PyBroP 2. 95% 3. 153
6		-NH ₂		1. PyBroP 2. 83% 3. 167
7				1. PyBroP 2. 76% 3. 223
8				1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
9				1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207
10				1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1				1. PyBroP 2. 30, 88 3. 193

(continuação)

Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.2				1. PyBroP 2. 26, 87 3. 195
10.3				1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4				1. PyBroP 2. 29 3. 209
10.5				1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 		1. PyBroP 2. 32, 99 3. 367, 9
10.7				1. PyBroP 2. 35, 99 3. 237
10.8				1. DCC 2. 30, 99 3. 269
10.9		2.11 		1. PyBroP 2. 58, 95 3. 233, 1

(continuação)

Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.10		2.12 		1. PyBroP 2. 42, 95 3. 238, 9
10.13		2.4 		1. PyBroP 2. 51, 95 3. 307
10.14		2.2 		1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 		1. PyBroP 2. 41 3. 369, 1
10.16		2.3 		1. PyBroP 2. 56 3. 354, 9
10.17		2.5 		1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 		1. PyBroP 2. 10, 95 3. 252, 9
10.19				1. PyBroP 2. 42, 95 3. 249

(continuação)

Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.20				1. PyBOP 2. 15, 95 3. 264, 9
10.21				1. PyBOP 2. 64, 95 3. 273
10.22				1. PyBOP 2. 45, 95 3. 273
10.23				1. PyBOP 2. 44, 95 3. 281
10.24				1. PyBOP 2. 41, 95 3. 281, 1
10.25				1. PyBOP 2. 48, 95 3. 257

(continuação)

Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.26				1. DCC 2. 15, 99 3. 235
10.28				1. PyBroP 2. 52, 95 3. 237,1
10.29				1. PyBroP 2. 31, 95 3. 259,1
10.30				1. PyBroP 2. 54, 95 3. 250,9
10.31				1. PyBroP 2. 64, 95 3. 210,9
10.32				1. PyBroP 2. 47, 95 3. 197
10.33				1. PyBroP 2. 47, 95 3. 273

(continuação)

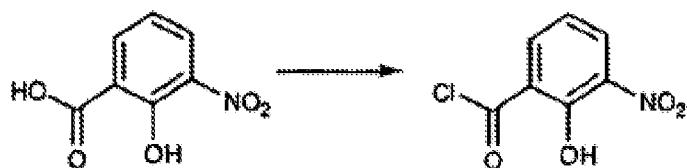
Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.34				1. PyBroP 2. 51, 95 3. 237,1
10.35				1. PyBroP 2. 60, 90 3. 224
10.36				1. PyBroP 2. 65, 99 3. 252
10.37				1. PyBroP 2. 58, 99 3. 239
10.38				1. PyBroP 2. 35, 99 3. 221,1
10.39				1. PyBroP 2. 42, 99 3. 235,2
10.40				1. DCC 2. 32, 99 3. 293,1

(continuação)

Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.41				1. PyBroP 2. 45, 99 3. 223,1
10.42				1. PyBroP 2. 55, 81 3. 251,1
10.43				1. PyBroP 2. 68, 66 3. 224,9
10.44				1. PyBroP 2. 68, 66 3. 241,1
10.45				1. PyBroP 2. 44, 40 3. 295
10.46				1. DCC 2. 37, 81 3. 265
10.47				1. PyBroP 2. 71, 95 3. 293,1
10.48				1. PyBroP 2. 35, 99 3. 220,9

(continuação)

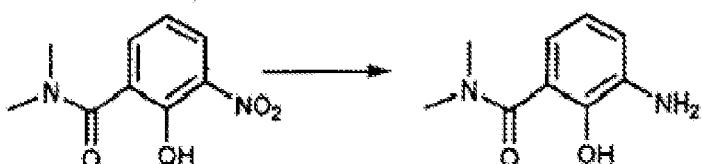
Ex°. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. Rendimento % 3. MH^+
10.49				1. DCC 2. 16, 99 3. 209,0
10.50				1. DCC 2. 18, 99 3. 264,0

EXEMPLO PREPARATIVO 10.55Procedimento Alternativo ao do Exemplo Preparativo 3Passo A

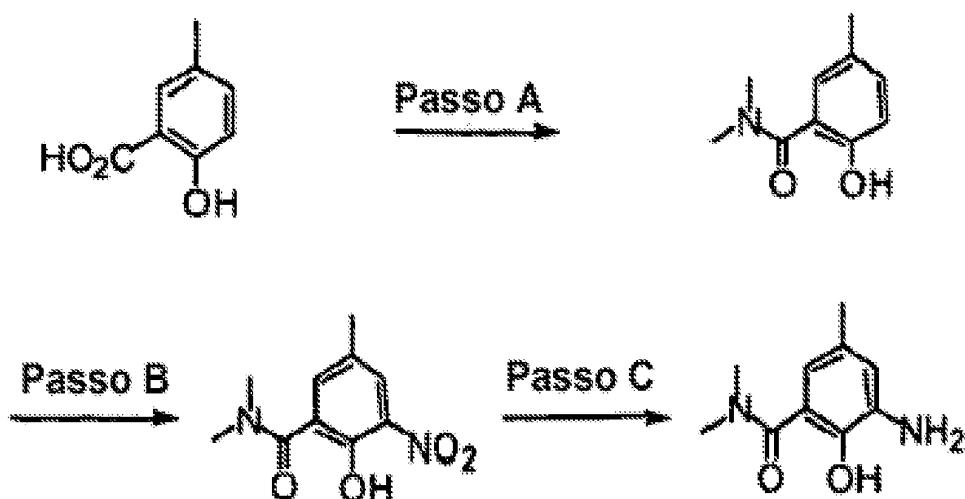
Adicionou-se ao ácido nitrossalicílico (3 g) dissolvido em diclorometano (150 mL), à temperatura ambiente, cloreto de oxalilo (4,3 mL) e DMF (0,01 eq.). Depois de se agitar durante um dia, concentrou-se a mistura em vazio para se obter um semi-sólido que se utilizou directamente no passo B.

Passo B

Ao material do A diluído em diclorometano (50 mL) e arrefecido a 0°C, adicionou-se dimetilamina em THF (solução 2 N, 24,6 mL) e trietilamina (4 eq.). Depois de se agitar durante 24 horas à temperatura ambiente concentrou-se a mistura em vazio, diluiu-se com solução 1 M de hidróxido de sódio (30 mL) e passada meia hora lavou-se com diclorometano. Acidificou-se a fase aquosa com solução aquosa 6 M de HCl 6M, extraiu-se com diclorometano e lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se para se obter o composto em título (3,2 g, 93%).

Passo C

Agitou-se uma mistura do produto do passo B acima (6 g), Pd/C a 10% (0,6 g), e EtOH (80 mL), num reactor de Parr, sob hidrogénio (40 psi) à temperatura ambiente, durante 2 dias. Uma filtração através de celite e uma concentração em vazio permitiram obter o produto (5,1 g, 99%, MH⁺ = 181).

EXEMPLO PREPARATIVO 11Passo A

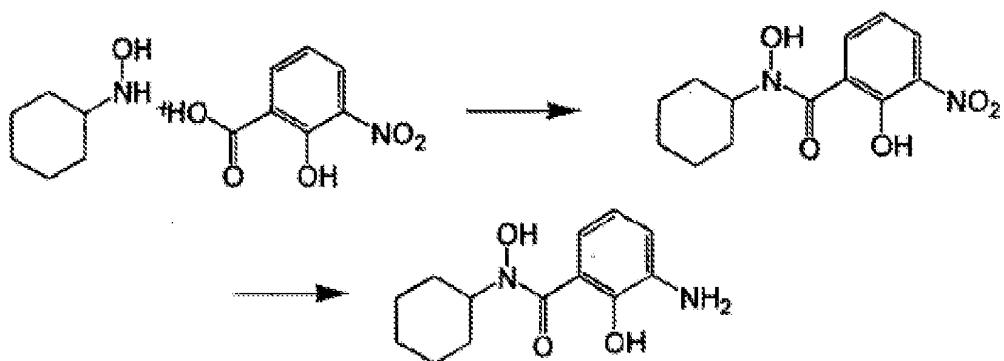
Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo Preparativo 1 excepto que se partiu de dimetilamina (2M em THF, 33 mL) e de ácido 5-metilsalicílico (5 g), preparou-se o produto pretendido (6,5 g).

Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (0,8 mL) em H_2SO_4 a uma suspensão arrefecida (-20°C) do produto do Passo A acima (3 g) em H_2SO_4 (25 mL). Tratou-se a mistura gota a gota com solução aquosa a 50% de NaOH, extraiu-se com CH_2Cl_2 , secou-se sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto sob a forma de um sólido em bruto (2,1 g, 44%, $\text{MH}^+ = 225$).

Passo C

Preparou-se o produto da mesma forma que se descreveu para o Passo B do Exemplo Preparativo 2 (0,7 g, 99%, $MH^+ = 195$).

EXEMPLO PREPARATIVO 11.1Passo A

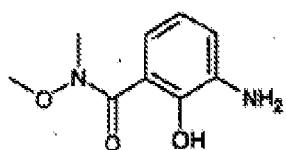
Fez-se reagir a amina acima com o ácido, utilizando o procedimento descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 2, para se obter a amida pretendida (54%).

Passo B

Dissolveu-se Na₂S₂O₄ (1,22 g) em água (4 mL) adicionando-se-lhe em seguida NH₃/H₂O (300 μL). Adicionou-se então a solução ao produto do Passo A (200 mg) em dioxano (4 mL) e agitou-se durante 30 minutos. Purificou-se

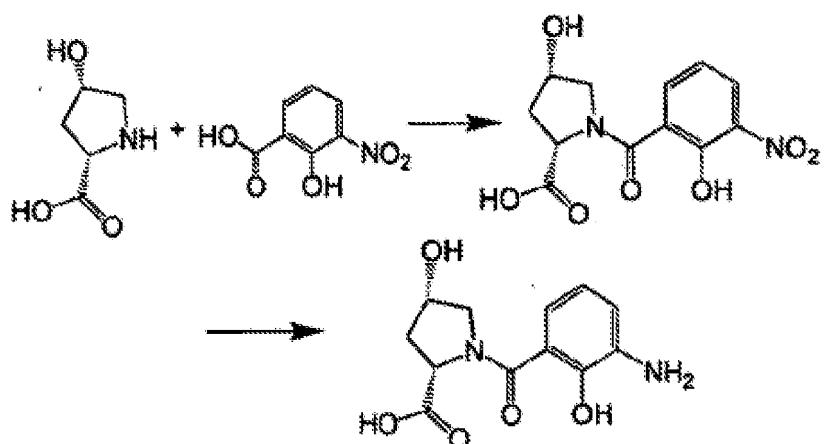
o material em bruto por cromatografia rápida em coluna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, a 20:1) para se obter 100 mg do produto (56%, $\text{MH}^+=251$).

EXEMPLO PREPARATIVO 11.2



Seguiram-se os procedimentos descritos nos Passos A e B do Exemplo Preparativo 11.1, mas utilizando N-metilmetoxilamina, obteve-se o composto em título (86%, $\text{MH}^+=181$).

EXEMPLO PREPARATIVO 11.10



Passo A

Seguiram-se os procedimentos descritos no Exemplo

Preparativo 1, mas utilizando N-hidroxissuccinimida e DMF a 2% em CH_2Cl_2 , obteve-se a amida pretendida (33%, $\text{MH}^+=297$).

Passo B

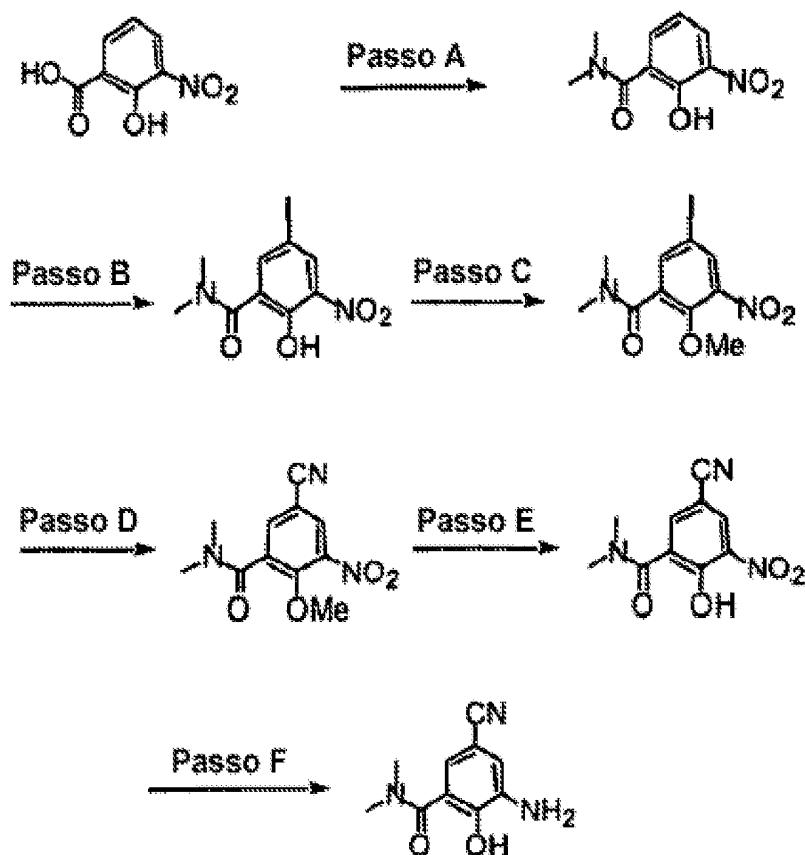
Seguiram-se os procedimentos descritos no Passo B do Exemplo Preparativo 2, preparou-se a amina (99%, $\text{MH}^+=267$).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 11.11-11.18

Seguiram-se os procedimentos descritos no Exemplo Preparativos 11.11 mas utilizando os ácidos carboxílicos, aminas e agentes de acoplamento, DCC, indicado, obtiveram-se como produtos as amidas que se utilizaram sem purificação adicional.

Exº. Prep.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Rendimento % 2. MH^+
11.11				1. 45, 92 2. 310,0
11.12				1. 45, 95 2. 247,2
11.13				1. 85, 85 2. 251,1
11.14				1. 99, 92 2. 211,1

11.15				1. 48, 84 2. 265
11.16				1. 78, 91 2. 238,1
11.17				1. 67, 90 2. 265,1
11.18				1. 28, 99 2. 267

EXEMPLO PREPARATIVO 12

Passo A

Seguindo um procedimento semelhante ao descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou dimetilamina em vez de R-(+)-3-pirrolidinol, preparou-se o produto pretendido.

Passo B

Misturou-se o produto do passo A acima (8 g) com iodo (9,7 g), sulfato de prata (11,9 g), EtOH (200 mL) e água (20 mL) e agitou-se de um dia para o outro. Por filtração, concentração do filtrado, uma nova dissolução em CH₂Cl₂ e lavagem com solução aquosa 1 M de HCl, obteve-se uma solução orgânica que se secou sobre MgSO₄, se filtrou e se concentrou em vazio para se obter o produto (7,3 g, 57%, MH⁺ = 337).

Passo C

Misturou-se o produto do Passo B acima (3,1 g) com DMF (50 mL) e com MeI (0,6 mL). Adicionou-se em porções NaH (a 60% em óleo mineral, 0,4 g) e agitou-se a mistura de um dia para o outro. Por concentração em vazio obteve-se um resíduo que se diluiu com CH₂Cl₂, se lavou com solução aquosa 1 M de NaOH, se secou sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Uma purificação sobre uma coluna de silicagel (EtOAc/Hex, a 1:1) permitiu obter o composto pretendido (1,3 g, 41%, MH⁺ = 351).

Passo D

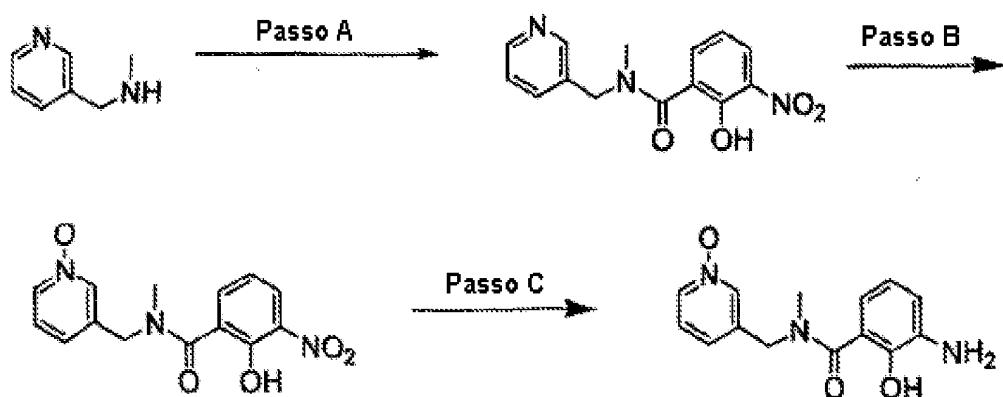
Aqueceu-se a 80°C durante 48 horas o produto do Passo D acima (200 mg), Zn(CN)₂ (132 mg), Pd(ϕ_3)₄ (130 mg) e DMF (5 mL), e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e diluiu-se com EtOAc e NH₄OH 2 M. Depois de se agitar bem, secou-se o extracto orgânico sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se, concentrou-se em vazio e purificou-se por cromatografia em camada fina preparativa (Sílica, EtOAc/Hex, a 1:1) para se obter o composto pretendido (62 mg, 44%, MH⁺ = 250).

Passo E

Adicionou-se BBr₃ (1,3 mL, 1 M em CH₂Cl₂), a uma solução em CH₂Cl₂ (5 mL) do produto do passo D acima (160 mg) e agitou-se durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura com água, extraiu-se com CH₂Cl₂, secou-se sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obter o composto pretendido (158 mg, MH⁺ = 236).

Passo F

Agitou-se uma mistura do produto do passo E acima (160 mg), óxido de platina (a 83%, 19 mg), e EtOH (20 mL) sob hidrogénio (25-40 psi) durante 1,5 horas. Uma filtração através de celite e uma concentração em vazio permitiram obter o produto (165 mg, MH⁺ = 206).

EXEMPLO PREPARATIVO 12.1Passo A

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou 3-(metilaminometil)piridina e ácido 3-nitrossalicílico, preparou-se o composto pretendido (41%).

Passo B

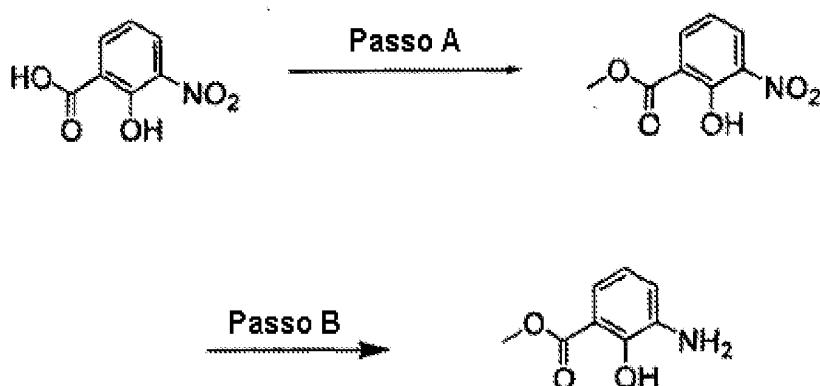
Diluiu-se o composto do Passo A acima (0,3 g) com clorofórmio (15 mL) e agitou-se com mCPBA (0,4 g) durante 2 horas. Uma purificação por cromatografia em coluna (sílica, 10% de MeOH em CH_2Cl_2) permitiu obter o N-óxido de piridilo (0,32 g, 100%, $\text{MH}^+ = 303.9$).

Passo C

Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B

do Exemplo Preparativo 11.1, mas partindo do produto do Passo B acima, obteve-se o composto pretendido (15%, $MH^+=274$) .

EXEMPLO PREPARATIVO 12.2

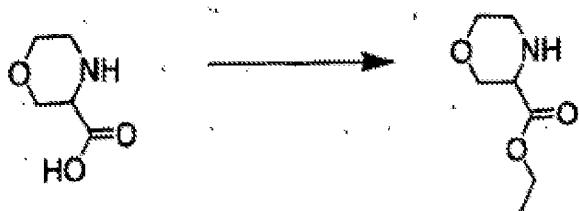


Passo A

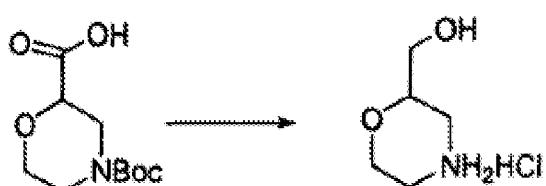
Agitou-se ao refluxo ácido 3-nitrossalicílico (4 g) em MeOH (100 mL) e H_2SO_4 concentrado (1 mL), concentrhou-se em vazio, diluiu-se com CH_2Cl_2 , e secou-se sobre Na_2SO_4 . Uma purificação por cromatografia em coluna (sílica, 5% de MeOH em CH_2Cl_2) permitiu obter o éster metílico (2,8 g, 65%) .

Passo B

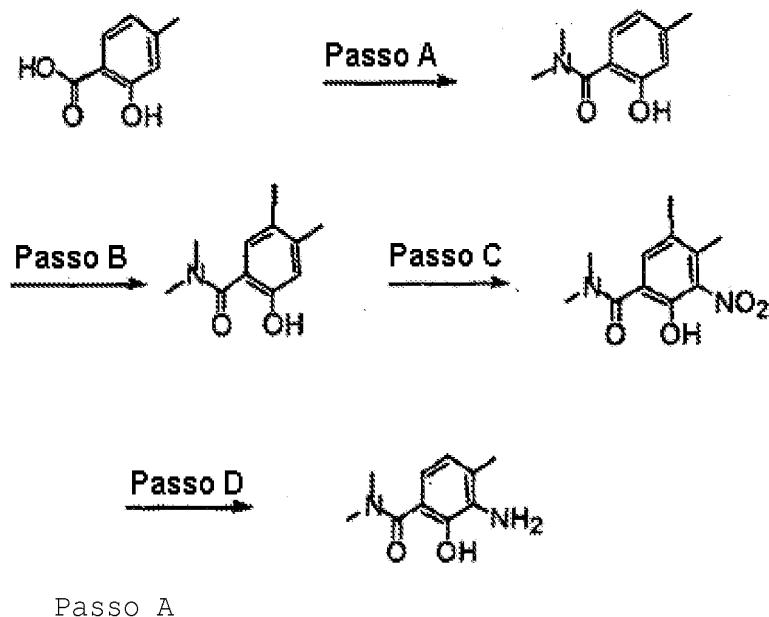
Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2, mas partindo do produto do Passo A acima, obteve-se o composto pretendido (95%, $MH^+=167,9$) .

EXEMPLO PREPARATIVO 12.3

Adicionou-se cloreto de acetilo (3 mL) a ácido morfolina-2-carboxílico (200 mg) em EtOH (40 mL) a 0°C, e agitou-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. Por concentração em vazio, diluição com CH₂Cl₂ e lavagem com solução aquosa de NaHCO₃, obteve-se o composto em título (99%, MH⁺ = 160,1).

EXEMPLO PREPARATIVO 12.4

Adicionou-se uma solução de complexo de borano com THF (1 N, 10,38 mL), a ácido N-Boc-morfolina-2-carboxílico (2g) em THF (5 mL) a 0°C, e agitou-se a mistura durante 30 minutos a 0°C, e durante 2 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água (200 mL) à mistura reaccional, e extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrou-se em vazio para se obterem 490 mg do produto (26%). Agitou-se então o produto em HCl 4 N em dioxano para se obter o sal da amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 13

Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo Preparativo 1 excepto que se utilizou dimetilamina (2M em THF, 50 mL) e ácido 4-metilsalicílico (15 g), preparou-se o composto pretendido (6,3 g, 35%).

Passo B

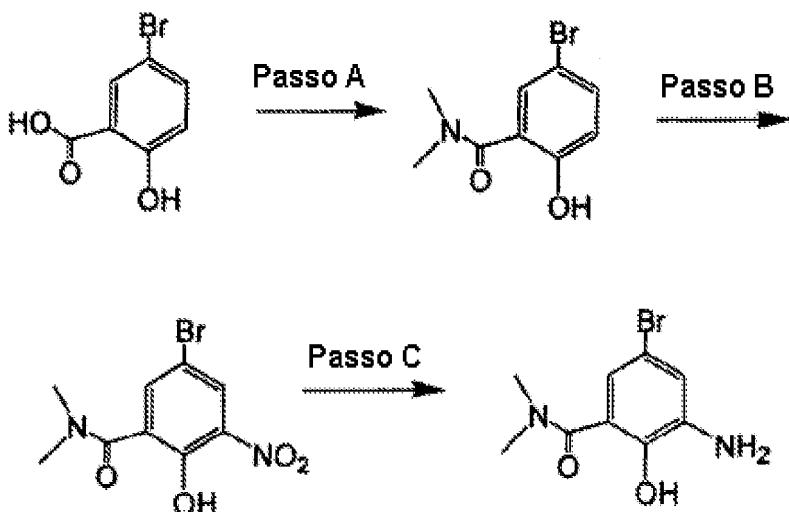
Misturou-se o produto do passo A acima (1,5 g) com iodo (2,1 g), com NaHCO_3 (1,1 g), EtOH (40 mL) e água (10 mL) e agitou-se de um dia para o outro. Por filtração, concentração do filtrado, dissolução de novo em CH_2Cl_2 e lavagem com solução aquosa 1 M de HCl, obteve-se uma solução orgânica que se secou sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Uma purificação por cromatografia rápida em coluna (silicagel, 0,5 a 0,7% de MeOH/ CH_2Cl_2) permitiu obter o produto (0,5 g, 20%, $\text{MH}^+ = 306$).

Passo C

Adicionou-se ácido nítrico (3,8 mL) em AcOH (10 mL) ao produto do Passo B acima (0,8 g) e agitou-se a mistura durante 40 minutos. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com CH_2Cl_2 , secou-se sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto sob a forma de um sólido de cor laranja (0,8 g, 92%, $\text{MH}^+ = 351$).

Passo D

Agitou-se uma mistura do produto do Passo C acima (800 mg), Pd/C a 10% (100 mg), e EtOH/MeOH (40 mL), num reactor de Parr, sob hidrogénio (45 psi) durante 1.5 horas. Uma filtração através de celite e uma concentração em vazio permitiu obter o produto em título após uma purificação por cromatografia preparativa sobre placas (Sílica, 10% de MeOH/ CH_2Cl_2 , saturado com NH_4OH), para se obter o produto (92 mg, 22%, $\text{MH}^+ = 195$).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.1

Passo A

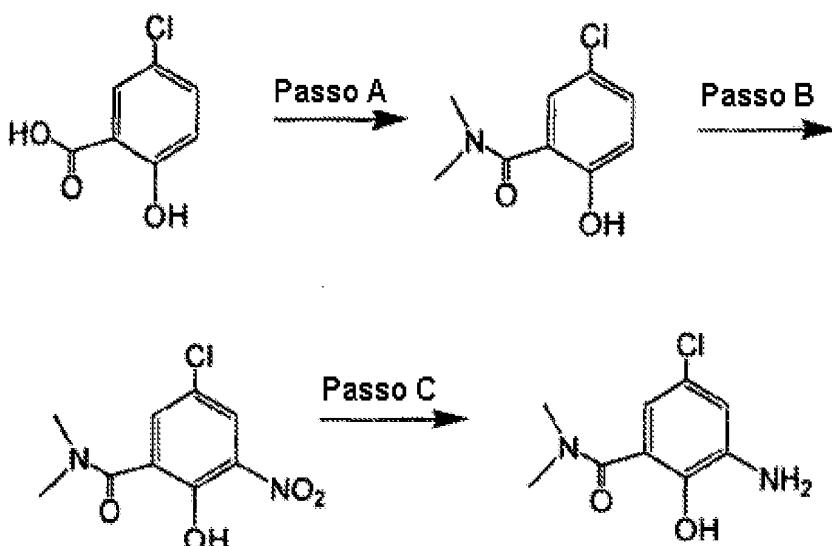
Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou dimetilamina (2M em THF, 23 mL) e ácido 5-bromossalicílico (5 g), preparou-se o composto pretendido (4,2 g, 75%, $MH^+=244$).

Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (10 mL) em AcOH (100 mL) ao produto do Passo A acima (2 g) e agitou-se a mistura durante 20 minutos. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com CH_2Cl_2 , secou-se sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto sob a forma de um sólido amarelo (1,9 g, 80%, $MH^+=289$).

Passo C

Dissolveu-se parcialmente o produto do Passo B acima (1,9 g) em EtOH (50 mL). Adicionou-se-lhe HCl concentrado em EtOH (5 mL em 40 mL), e em seguida $SnCl_2 \bullet 2H_2O$ (5,74 g) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto em vazio, diluiu-se com CH_2Cl_2 e lavou-se com $NaHCO_3$, secou-se sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto sob a forma de um sólido (185 mg, 9%, $MH^+=259$).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.2Passo A

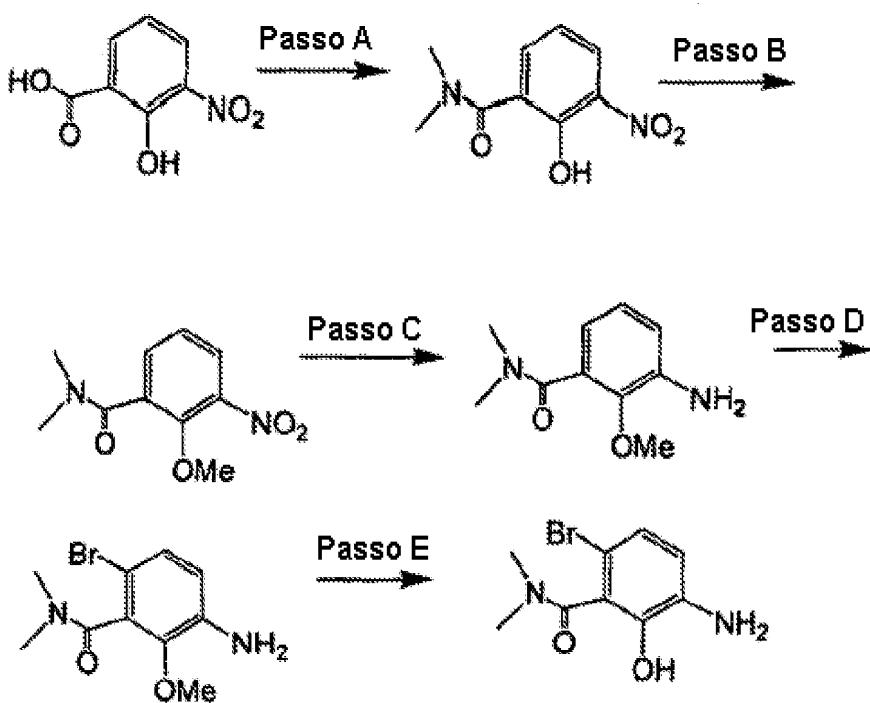
Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou dimetilamina (2M em THF, 29 mL) e ácido 5-clorossalicílico (5 g), preparou-se o composto pretendido (4,5 g, 78%, $MH^+=200$).

Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (10 mL) em AcOH (100 mL) ao produto do Passo A acima (2 g) e agitou-se a mistura durante 20 minutos. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com CH_2Cl_2 , secou-se sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto sob a forma de um sólido (2,2 g, 88%, $MH^+=245$).

Passo C

Dissolveu-se parcialmente o produto do Passo B acima (2,2 g) em EtOH (50 mL). Adicionou-se-lhe HCl concentrado em EtOH (5 mL em 40 mL), e em seguida SnCl₂•2H₂O (7,01 g) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto em vazio, diluiu-se com CH₂Cl₂ e neutralizou-se com NaOH. Filtrou-se a emulsão obtida através de celite, separaram-se as fases e secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um sólido (540 mg, 22%, MH⁺=215).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.3

Passo A

Misturaram-se ácido 3-nitrossalicílico (10 g), PyBroP (20,52 g), e DIEA (28 mL) em CH₂Cl₂ anidro (200 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. Adicionou-se dimetilamina (2 M em THF, 55 mL) e deixou-se a mistura reaccional a agitar ao longo do fim de semana. Extraiu-se a mistura com solução aquosa 1 N de NaOH e descartou-se a fase orgânica. Acidificou-se a fase aquosa com solução aquosa 1 N de HCl, extraiu-se com CH₂Cl₂, secou-se sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Retomou-se o óleo em éter e precipitou um sólido, trituração em éter para se obterem 4,45g de um sólido (39%, MH⁺=211).

Passo B

Misturaram-se o produto do Passo A (2,99 g), K₂CO₃ (9,82 g), e iodometano (8,84 mL) em acetona e aqueceu-se ao refluxo de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se em vazio. Retomou-se o óleo em CH₂Cl₂ e lavou-se com NaOH 1 N, secando-se sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obterem 3,3 g de um óleo (98%, MH⁺=225).

Passo C

Agitou-se o produto em bruto do Passo B (3,3 g) com Pd/C a 10% (350 mg) em EtOH (50 mL), sob uma atmosfera

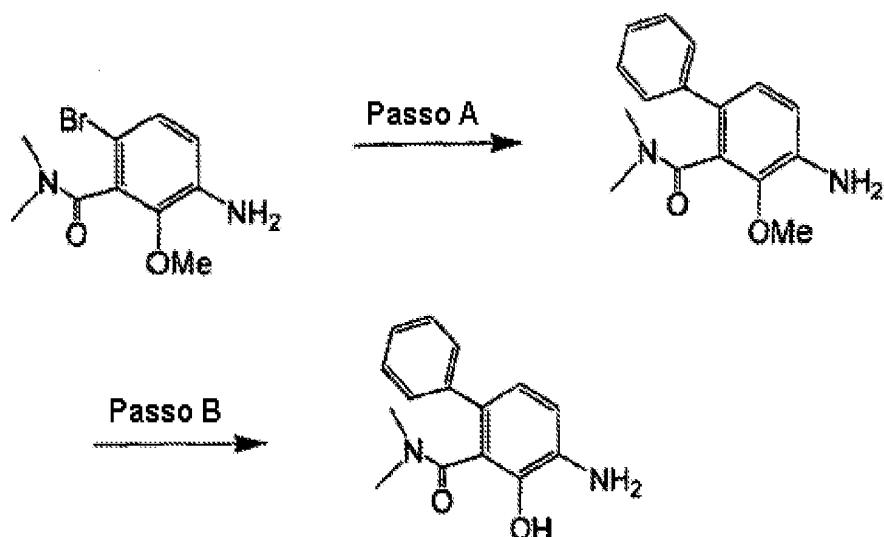
de hidrogénio gasoso a 20 psi, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado em vazio para se obterem 2,34 g de um sólido (85%, $MH^+=195$).

Passo D

Dissolveu-se o produto do Passo C (469 mg) em AcOH (6 mL), adicionou-se-lhe gota a gota uma solução 1,95 M de Br₂ em AcOH (1,23 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se à mistura reaccional NaOH a 50% a 0°C e extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂, secou-se sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se a mistura em bruto por cromatografia preparativa em placas (Sílica, 5% de MeOH em CH₂Cl₂), para se obter o produto pretendido (298 mg, 3%, $MH^+=273$).

Passo E

Adicionou-se BBr₃ (2,14 mL, 1 M em CH₂Cl₂), a uma solução do produto do passo D acima (290 mg) em CH₂Cl₂ (8 mL), e agitou-se de um dia para o outro. Formou-se um sólido que se filtrou, retomou-se em MeOH/CH₂Cl₂ e purificou-se por cromatografia preparativa em placas (Sílica com 5% de MeOH em CH₂Cl₂) para se obter o produto pretendido (137 mg, 49%, $MH^+=259$).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.4Passo A

Adicionou-se, ao produto do Passo D do Exemplo Preparativo 13.3 (200 mg), ácido fenilborónico (98 mg), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (51 mg), e Na_2CO_3 (155 mg) em $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4 mL/1 mL). Aqueceu-se a solução a 80°C de um dia para o outro. Adicionou-se EtOAc à mistura reaccional e lavou-se com NaOH 1 N. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrhou-se em vazio. Purificou-se a mistura em bruto por cromatografia preparativa em placas (5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para se obterem 128 mg de um óleo (65%, $\text{MH}^+=271$).

Passo B

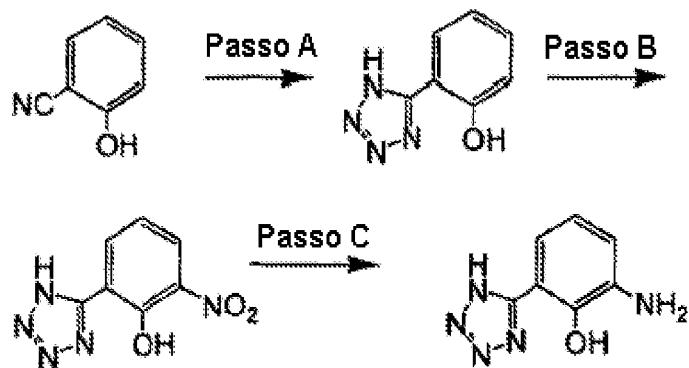
Seguindo um procedimento semelhante ao do Passo E do Exemplo Preparativo 13.3 e partindo do produto do Passo

A acima, preparou-se o composto pretendido (0,1 g, 69%, $MH^+=257.1$).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 13.5-13.7

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 13.4 mas partindo do ácido borónico do Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante obtiveram-se as aminas como produtos

Exº. Prep.	Ácido Borónico	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

EXEMPLO PREPARATIVO 13.8Passo A

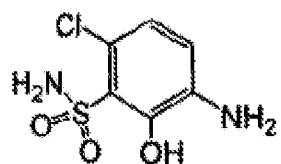
Misturam-se 2-cianofenol (500 mg), azida de sódio (819 mg), e cloridrato de trietilamina (1,73 g) em tolueno anidro e aquece-se a 99°C de um dia para o outro. Depois de arrefecer a mistura reaccional, extraiu-se o produto com H_2O . Acidificou-se a fase aquosa com HCl concentrado, gota a gota, obtendo-se um precipitado que se filtrou para se obter o produto (597 mg, 87%, $\text{MH}^+=163$).

Passo B

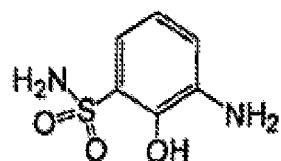
Adicionou-se ácido nítrico (0,034 mL) em AcOH (5 mL) ao produto do Passo A acima (100 mg) em AcOH e deixou-se a mistura agitar durante 1 hora. Adicionaram-se CH_2Cl_2 e H_2O à mistura reaccional. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um óleo. Por trituração em éter obteve-se o produto sob a forma de um semi-sólido (12 mg, 9%, $\text{MH}^+=208$).

Passo C

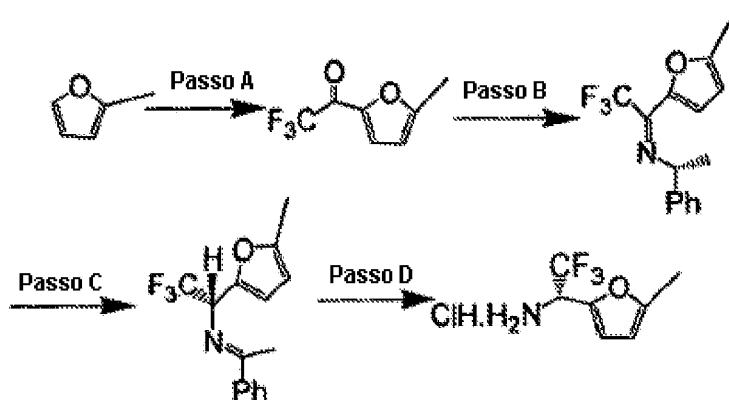
Agitou-se o produto do Passo C (56 mg) com Pd/C a 10% (20 mg) em EtOH/MeOH (15 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrhou-se o filtrado em vazio para se obterem 29 mg de um sólido (62%, $MH^+=178$).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.9

Preparou-se a amina de acordo com o processo descrito no Pedido de Patente WO 01/68570.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.10

Preparou-se a amina de acordo com o processo descrito no Pedido de Patente WO 01/68570.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.11Passo A

Seguindo o procedimento descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 88.2, preparou-se a cetona (6,4 g, 36%).

Passo B

A uma solução da cetona (1 g) e de 2-R-metilbenzilamina (0,73 mL) em tolueno anidro (20 mL), adicionou-se uma solução 1 N de TiCl_4 em tolueno (3 mL) à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Filtrou-se o precipitado e concentrou-se o filtrado em vazio, e purificou-se por cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc, a 18/1) para se obterem 800 mg do produto (71%).

Passo C

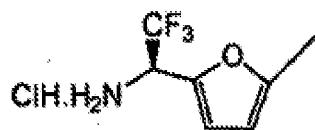
A imina do passo anterior (760 mg) e DBU (800 μL) foram agitados sem solvente durante 4 horas. Concentrou-se

a mistura reaccional em bruto em vazio e purificou-se por cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc, a 8/1) para se obterem 600 mg do produto (79%).

Passo D

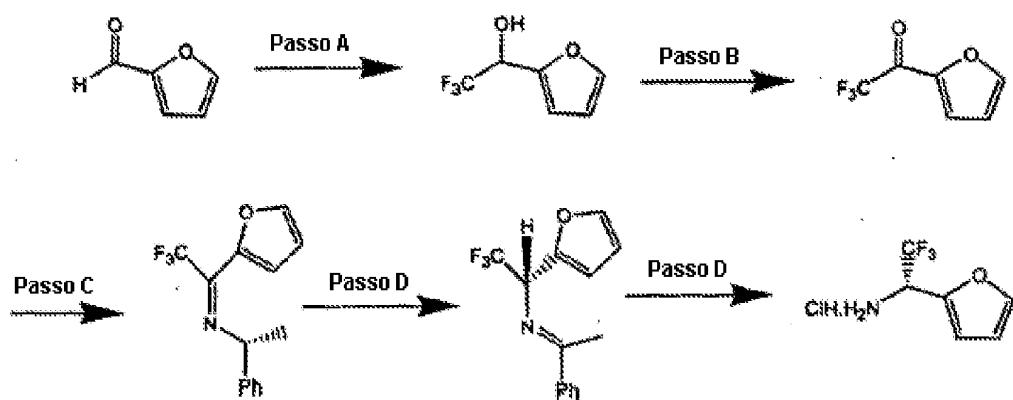
Dissolveu-se a imina do Passo C (560 mg) em éter (8 mL). Adicionou-se-lhe HCl 3 N (5 mL) e deixou-se a agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Separou-se a fase etérea e concentrou-se em vazio para se obterem 400 mg do produto, um cloridrato de amina (93%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.12



Preparou-se o composto em título de forma semelhante à do Exemplo Preparativo 13.11, mas partindo de 2-S-metilbenzilamina em vez de 2-S-metilbenzilamina (69%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.13



Passo A

Adicionou-se a uma mistura de furfuraldeído (1,3 mL) e TMS-CF₃ (2,5g), à temperatura ambiente, CsF (60 mg), e agitou-se à temperatura ambiente (24 h) e aqueceu-se ao refluxo durante mais 12 h. Adicionou-se solução aquosa de HCl 3 N (40 mL) e ao fim de 4 horas extraiu-se a mistura reaccional com éter, lavou-se com salmoura, secou-se sobre MgSO₄, e concentrou-se em vazio para se obter o produto (2,6 g, 100%).

Passo B

Adicionou-se a uma solução do álcool acima (2,6 g) em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, reagente de Dess-Martin (10 g), em porções, e 1 gota de água. Depois de se agitar durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionou-se solução aquosa a 10% de Na₂S₂O₃ (60 mL) e de pois de se agitar de um dia para o outro, separou-se o sólido por filtração e extraiu-se o filtrado com CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Adicionou-se ao resíduo éter e hexano (a 1:2; 30 mL), filtrou-se, e concentrou-se o filtrado em vazio para se obter o produto (2 g, 78%).

Passo C

Seguindo os procedimentos descritos nos Passos B,

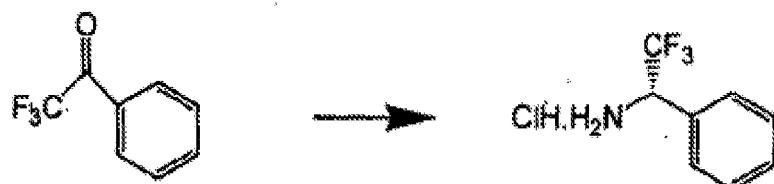
C e D do Exemplo Preparativo 13.11, preparou-se o sal da amina.

EXEMPLOS PREPARATIVOS 13.15-13.17

Seguindo o processo que se descreveu no Exemplo Preparativo 13.13, mas partindo dos aldeídos comercialmente disponíveis, ou preparados, obtiveram-se como produtos as aminas opticamente puras da Tabela adiante.

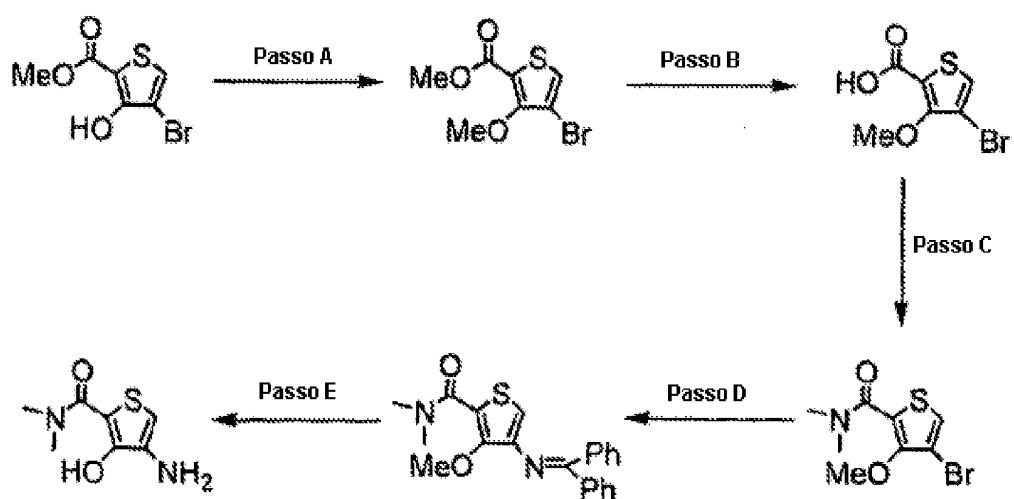
Exº. Prep.	Aldeído	Amina	Produto	Rendimento (%)
13.15	34.12 			20%
13.16				31%
13.17				66%

EXEMPLO PREPARATIVO 13.18



Preparou-se o composto em título a partir de trifluorofenilcetona de acordo com as metodologias descritas nos Passos B, C, e D do Exemplo Preparativo 13.11, (68%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.19



Passo A

Dissolveu-se 3-hidroxi-4-bromo-2-tiofenocarbóxilato de metilo (10,0 g, 42,2 mmol) em 250 mL de acetona. Adicionou-se-lhe carbonato de potássio (30,0 g, 217,4 mmol) e em seguida uma solução de iodometano (14,5 mL, 233,0 mmol). Aqueceu-se a mistura ao refluxo e continuou-se durante 6 h. Depois de arrefecida até à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura e lavou-se o material sólido com acetona (~200 mL). Concentraram-se o filtrado e a lavagem sob pressão reduzida para se obter um sólido, que em seguida se secou sob alto vácuo para se obterem 13,7 g

(100%) de 3-metoxi-4-bromo-tiofenocarboxilato de metilo ($\text{MH}^+ = 251,0$).

Passo B

Dissolveu-se 3-metoxi-4-bromo-tiofenocarboxilato de metilo (13,7 g), disponível do Passo A, em 75 mL de THF, e adicionou-se-lhe uma solução aquosa 1,0 M de hidróxido de sódio (65 mL, 65,0 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 h. Adicionou-se-lhe gota a gota uma solução aquosa 1,0 M de ácido clorídrico, até que o pH fosse de cerca de 2. Extraiu-se a mistura ácida com CH_2Cl_2 (100 mL x 2, 50 mL). Lavou-se o conjunto dos extractos orgânicos com salmoura (40 mL), secou-se com Na_2SO_4 , e concentrou-se sob pressão reduzida a um sólido, 10,0 g (100%, no total de dois passos) de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico ($\text{MH}^+ 237,0$).

Passo C

A uma solução agitada de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico obtido no Passo B (6,5 g, 27,4 mmol) em 140 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfónio (PyBrop, 12,8 g, 27,5 mmol), uma solução 2,0 M de dimetilamina em THF (34,5 mL, 69,0 mmol), e di-isopropiletilamina (12,0 mL, 68,7 mmol). Passados 3 dias, diluiu-se a mistura com 100 mL de CH_2Cl_2 , e lavou-se com uma solução aquosa 1,0 M de hidróxido de sódio (30 mL x 3) e com salmoura (30 mL). Secou-se a

solução orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se a um óleo. O produto, um óleo em bruto, foi purificado por cromatografia rápida em coluna, eluindo com CH_2Cl_2 -hexanos (a 1:1, em volume). Por remoção dos solventes obteve-se um sólido, que em seguida se secou sob alto vácuo, para se obterem 6,76 g (93 %) de N,N' -dimetil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxamida ($\text{MH}^+ = 265,0$, $M+2 = 266,1$).

Passo D

Equipou-se um balão de fundo Redondo com três tubuladuras, previamente seco num forno, com um condensador de refluxo, e colocaram-se no balão, sequencialmente, acetato de paládio (95 mg, 0,42 mmol), (*R*)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol), carbonato de célio (9,2 g, 28,33 mmol), e N,N' -dimetil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxamida (74 g, 14,2 mmol), do Passo C). Fez-se passar uma corrente de azoto através desta mistura sólida. Adicionou-se tolueno (95 mL) à mistura sólida, e em seguida imina da benzofenona (3,6 mL, 21,5 mmol). Aqueceu-se a mistura ao refluxo e continuou-se durante 10 h. Adicionou-se uma segunda porção de acetato de paládio (95 mg, 0,42 mmol) e de (*R*)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol) em 5 mL de tolueno. Continuou a aquecer-se ao refluxo durante 14 h. Adicionou-se uma terceira porção de acetato de paládio (30 mg, 0,13 mmol) e de (*R*)-BINAP (88 mg, 0,14 mmol), e continuou-se a reacção a 110°C durante 24 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, e diluiu-se com éter (50 mL), filtrou-se através de uma camada de Celite, lavando com

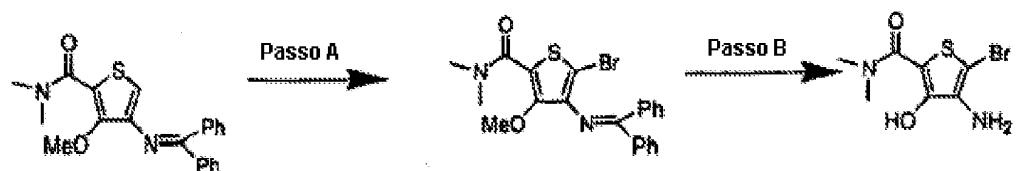
éter. Concentraram-se o filtrado e a lavagem sob pressão reduzida, a um óleo, o qual se purificou por duas vezes por cromatografia rápida em coluna usando CH_2Cl_2 e $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (a 200:1) como eluentes. Por remoção dos solventes obtiveram-se 4,1 g (79%) do produto, amido-tiofeno-difenilimina, sob a forma de um sólido ($\text{MH}^+ = 365,1$).

Passo E

Adicionou-se gota a gota, a uma solução agitada de tiofenoimina (5,09 g, 13,97 mmol), obtida no Passo D, em 140 mL de CH_2Cl_2 e a -78°C , uma solução 1,0 M de tribrometo de boro em CH_2Cl_2 . Agitou-se a mistura durante 3 h enquanto a temperatura do banho de arrefecimento aumentava suavemente de -78°C até -15°C . Adicionaram-se 100 mL de H_2O , agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos, e depois separaram-se as duas fases. Extraiu-se a fase orgânica (a fase A) com H_2O (30 mL x 2). Misturaram-se a fase aquosa e os extractos aquosos, lavou-se com CH_2Cl_2 (30 mL), e ajustou-se o seu pH a 8 usando uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Extraiu-se a solução aquosa neutralizada com CH_2Cl_2 (100 mL x 3), lavaram-se os extractos com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se sob pressão reduzida a um sólido amarelo claro, 1.49 g de N,N' -dimetil-3-hidroxi-4-amino-2-tiofenocarboxamida (primeira colheita). Misturaram-se a fase orgânica A previamente separada e as lavagens orgânicas, agitou-se com 30 mL de uma solução aquosa 1,0 M de HCl durante 1 h. Separaram-se as duas fases, lavou-se a

fase aquosa com CH_2Cl_2 (30 mL) e ajustou-se o seu pH a 8 com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , misturando-se a fase orgânica separada com as lavagens orgânicas numa fase orgânica B. Extraiu-se a solução aquosa neutralizada com CH_2Cl_2 (30 mL x 4), lavaram-se os extractos com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 0,48 g de um sólido como segunda colheita do produto em título. Lavou-se a fase orgânica B acima com salmoura, e concentrou-se a um óleo, que se separou por CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = 50:1$) para se obterem 0,45 g de um sólido como terceira colheita do produto em título. O rendimento global em produto, *N,N*-dimetil-3-hidroxi-4-amino-2-tiofenocarboxamida, é de 2,32 g (89%) ($\text{MH}^+ = 187.0$).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.20



Passo A

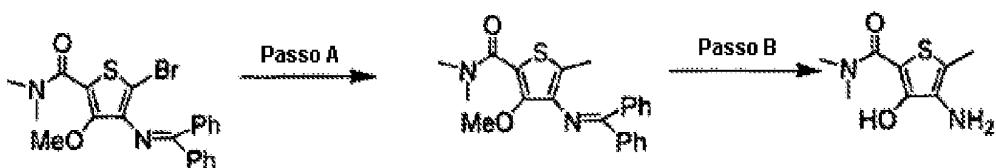
Adicionou-se ao produto do Passo D do Exemplo Preparativo 13.19 (1,56 g) em CH_2Cl_2 (55 mL), carbonato de potássio (1,8 g) e em seguida adicionou-se bromo gota a gota (0,45 mL). Depois de se agitar durante 5 horas, adicionou-se água (100 mL) à mistura reaccional e separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 ,

que depois se lavou com salmoura, com solução saturada de bicarbonato de sódio, e de novo com salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna (CH_2Cl_2) para se obterem 1,6 g do produto (83%).

Passo B

Fez-se reagir o produto do Passo acima pelo processo descrito no Passo C do Exemplo Preparativo 13.19 Passo C, para se obter a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.21



Passo A

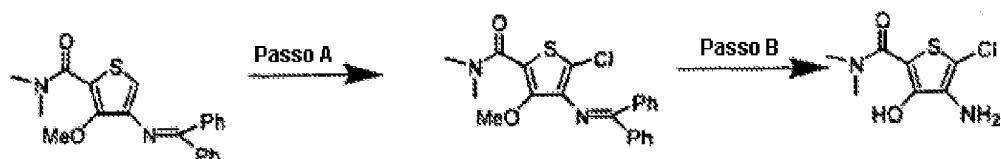
Ao produto do Passo A do Exemplo Preparativo 13.20, (300 mg) em THF (7 mL) a -78°C , adicionou-se uma solução de n-BuLi (1,6 M em hexanos, 0,54 mL). Passada 1 hora, adicionou-se gota a gota iodometano (0,42 mL). Depois de se agitar durante 3 horas a -78°C , deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de amónio e água à mistura reaccional, e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa

saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia preparativa sobre placas ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = \text{de } 70:1 \text{ a } 50:1$) para se obter o produto (111 mg, 43%).

Passo B

Fez-se reagir o produto acima pelo processo descrito no Passo E do Exemplo Preparativo 13.19, para se obter a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.22

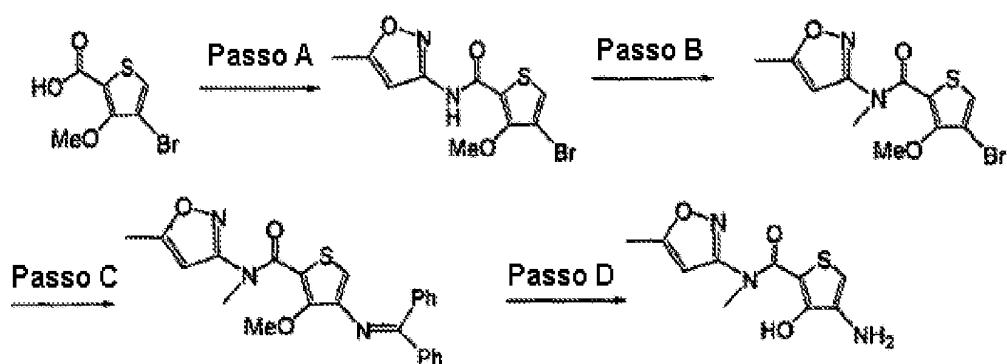


Passo A

Adicionou-se, ao produto do Passo D do Exemplo Preparativo 13.19 (400 mg), em CH_2Cl_2 -piridina (14 mL), *N*-clorossuccinimida (220 mg). Agitou-se a mistura durante 5 horas e depois diluiu-se com CH_2Cl_2 e lavou-se com água, com solução saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura, e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia preparativa sobre placas ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = 50:1$) para se obterem 180 mg do produto (64%).

Passo B

Fez-se reagir o produto obtido acima (274 mg) pelo processo descrito no Passo E do Exemplo Preparativo 13.19, para se obter a amina (89 mg, 58%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.23Passo A

Adicionou-se a uma solução agitada do ácido (630 mg) do Passo B do Exemplo Preparativo 13.19, em CH_2Cl_2 (25 mL), cloreto de oxalilo (235 μL) e em seguida uma quantidade catalítica de DMF (10 μL). Agitou-se a mistura durante 1 hora, e depois adicionou-se-lhe carbonato de potássio (1,8 g) e em seguida 3-amino-5-metilisoxazole (443 mg). Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro e terminou-se a reacção adicionando água (25 mL). Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia preparativa sobre placas (CH_2Cl_2) para se obter o produto (580 mg, 78%, $\text{MH}^+=317,319$).

Passo B

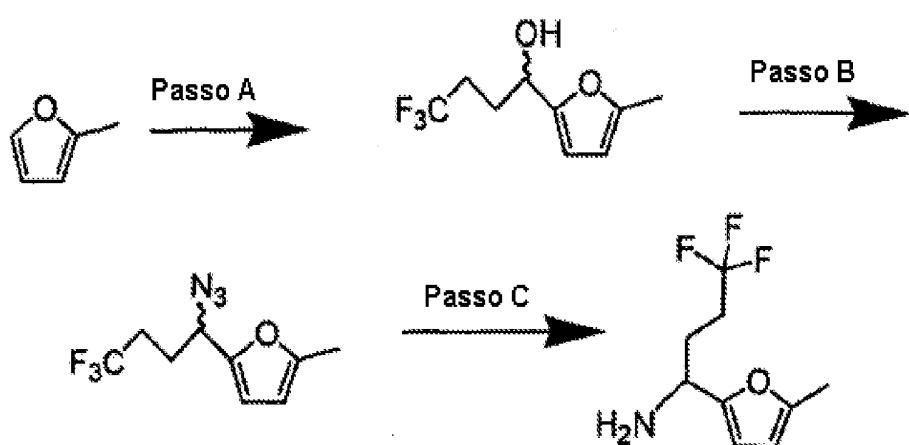
Fez-se reagir o ácido obtido no passo acima (750 mg) de acordo com o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 13.3, para se obterem 625 mg do produto (80%, $MH^+=331$).

Passo C

Fez-se reagir o produto obtido no passo acima de acordo com o processo descrito no Passo D do Exemplo Preparativo 13.19, para se obterem 365 mg do produto (53%).

Passo D

Fez-se reagir o produto obtido no passo acima de acordo com o processo descrito no Passo E do Exemplo Preparativo 13.19, para se obter o produto amina ($MH^+=254$).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.25

Passo A

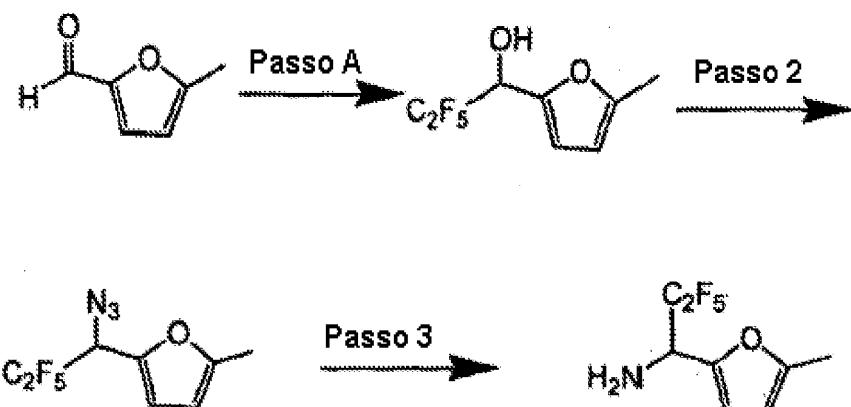
Adicionou-se a uma solução de 2-metilfurano (1 g) em éter (30 mL), n-BuLi (5,32 mL), a -78°C. Aqueceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e de pois ao refluxo a 38°C durante 1 hora. Voltou a arrefecer-se a mistura reacional a -78°C a que o furil-lítio foi tratado com trifluorobutiraldeído deixando-se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com éter. Por purificação usando cromatografia rápida em coluna obteve-se o produto puro (2 g, 80%).

Passo B

Preparou-se a azida utilizando o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 75.75, bem como o álcool acima (1 g), e utilizou-se o produto em bruto no Passo C adiante.

Passo C

Preparou-se a amina utilizando o processo descrito no Passo C do Exemplo Preparativo 75.75, para se obterem 400 mg de um óleo (53%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.26Passo A

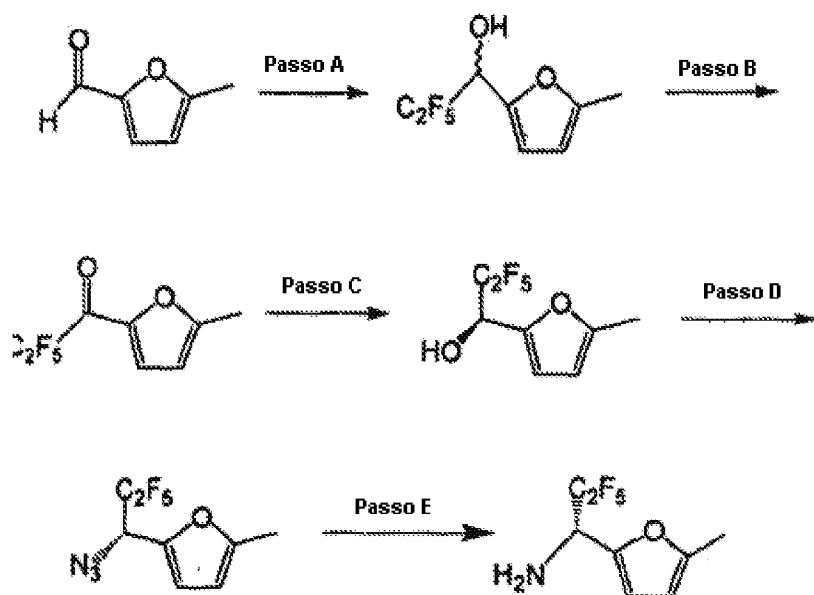
Condensou-se perfluoroiodeto de etilo (3,6 mL) a -78°C . Adicionou-se éter (125 mL) e em seguida o complexo de metil-lítio com brometo de lítio (1,5 M em éter, 18,4 mL). Passados 15 minutos, adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de 5-metilfuraldeído (2,5 mL) em éter. Aqueceu-se a mistura reaccional a -45°C e deixou-se agitar durante 2 horas. Adicionou-se-lhe solução saturada de cloreto de amônio (30 mL) e água (30 mL) e deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 5,86 g do produto (100%).

Passo B

Fez-se reagir o álcool do passo acima para formar a azida utilizando o processo descrito no Passo B Exemplo Preparativo 75.75.

Passo C

Fez-se reagir a azida do passo acima para se formar a amina racémica, utilizando o processo descrito no Passo C do Exemplo Preparativo 75.75.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.27Passo A

Seguindo o processo descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 13.26, preparou-se o álcool (100%).

Passo B

A uma solução do álcool (500 mg) do passo A acima

em CH_2Cl_2 (20 mL) adicionou-se mono-hidrato de N-metil-morfolina (575 mg) e uma quantidade catalítica de perrutenato de tetrapropilamónio (76 mg). Passadas 3 horas, diluiu-se a mistura com hexano (10 mL) e filtrou-se através de uma altura de sílica, lavando com hexano: CH_2Cl_2 (200 mL). Concentrou-se o filtrado em vazio para se obterem 350 mg do produto (70,7%).

Passo C

Dissolveu-se a cetona (1,19 g) do Passo B em THF (9,5 mL) e arrefeceu-se a 0°C. Adicionou-se à solução uma solução de S-metiloxazaborolidina (1 M em tolueno, 1 mL) e em seguida uma solução de complexo de borano com sulfureto de dimetilo (9,5 mL, 2M em THF). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos e continuou-se à temperatura ambiente durante 5 horas. Voltou a arrefecer-se a mistura até 0°C e adicionou-se-lhe gota a gota metanol (15 mL). Passados 30 minutos, concentrou-se a mistura em vazio para se obter um resíduo oleoso.

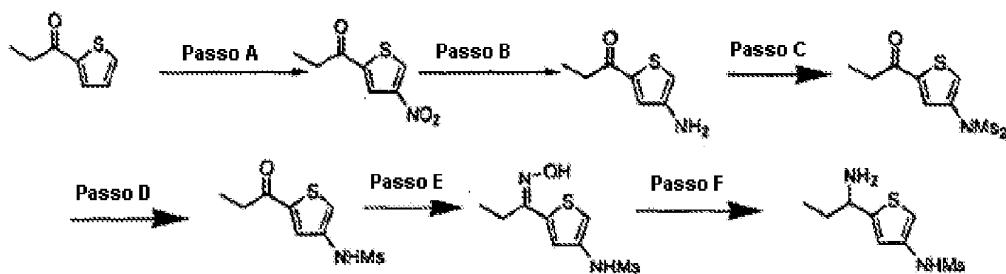
Dissolveu-se este resíduo em CH_2Cl_2 e lavou-se com HCl 1 N, com água, e com salmoura. Secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se o material em bruto por cromatografia rápida em coluna (Hex/ CH_2Cl_2 , a 1:1) para se obterem 1,14 g de um óleo (67%).

Passo D

Fez-se reagir o álcool (1,14 g) do passo acima para se formar a azida, utilizando o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 75.75.

Passo E

Agitou-se a azida (1,11 g) do passo acima com Pd/C a 10% (280 mg) em EtOH (40 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado em vazio para se obterem 700 mg do produto (70%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.28Passo A

Adicionou-se gota a gota, a uma solução agitada de 1-(2-tienil)-1-propanona (3 g) em anidrido acético (6 mL) a 0°C, uma solução de ácido nítrico fumante em ácido acético glacial (2 mL em 10 mL). Passados 30 minutos, aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e deixou-se sob agitação durante mais 5 horas, observando-

se a precipitação de um sólido. Adicionou-se gelo à mistura reaccional e filtrou-se o sólido. Purificou-se o sólido por cromatografia rápida em coluna (Hex/CH₂Cl₂, de 3:1 a 2:1) para se obterem 800 mg do produto pretendido (20%).

Passo B

Reduciu-se o composto de nitrotiofeno acima (278 mg) utilizando o processo descrito no Passo B Exemplo Preparativo 2, para se obterem 54 mg do produto (23%).

Passo C

Misturou-se a amina do passo acima (395 mg), TEA (1 mL) e cloreto de metanossulfonilo (0,5 mL) em CH₂Cl₂ (35 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Terminou-se a reacção adicionando solução saturada de bicarbonato de sódio (15 mL). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto (854 mg, 100%).

Passo D

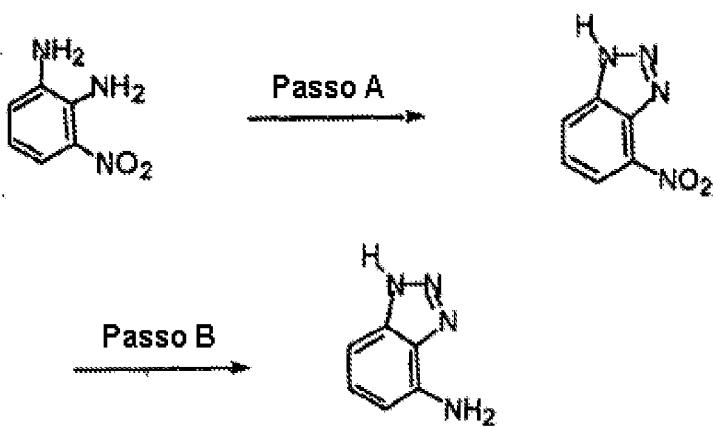
Adicionou-se gota a gota, ao produto obtido acima (854 mg) em THF (25 mL), uma solução de fluoreto de tetrabutilamónio (1 M em THF, 2,8 mL). Agitou-se a mistura de um dia para o outro, depois diluiu-se com CH₂Cl₂ (30 mL), lavou-se com solução de cloreto de amónio e com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto (2,36 g, > 100%).

Passo E

Fez-se reagir a cetona do passo acima (2,36 g) pelo processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 88.2, para se obterem 547 mg do produto (86,6%).

Passo F

Adicionou-se gota a gota, ao produto do Passo E (310 mg) em dimetoxietano (12 mL) uma solução de LAH (1 M em éter, 3,8 mL). Aqueceu-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, e adicionou-se-lhe SiO₂ bem como água (1 mL) gota a gota, deixando-se a agitar durante 15 minutos. Filtrou-se a mistura em bruto e concentrou-se o filtrado em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia preparativa em placas (MeOH/CH₂Cl₂, a 15:1) para se obter o produto, uma amina (40 mg, 14%).

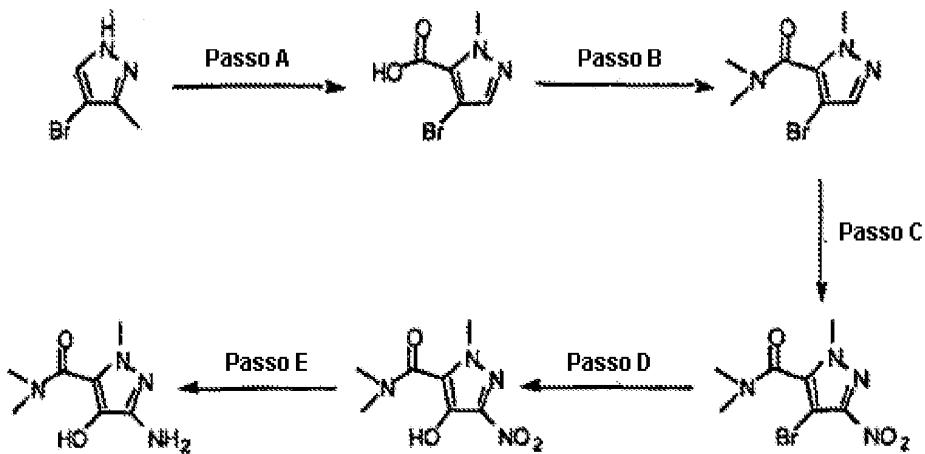
EXEMPLO PREPARATIVO 14

Aqueceu-se uma mistura de 3-nitro-1,2-fenilenodiamina (10 g), nitrito de sódio (5,4 g) e ácido acético (20 mL) a 60°C de um dia para o outro, depois concentrou-se em vazio, diluiu-se com água e extraiu-se com EtoAc. O produto precipitou da fase orgânica (5,7 g) sob a forma de um sólido e utilizou-se directamente no Passo B.

Passo B

Agitou-se o produto do Passo A acima (2,8 g) com Pd/C a 10% (0,3 g) em MeOH (75 mL), sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado em vazio, para se obter o produto (2,2 g, $MH^+ = 135$).

EXEMPLO PREPARATIVO 15



Passo A

Preparou-se o ácido *N*-metil-4-bromopirazole-3-carboxílico por métodos conhecidos, veja-se: Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; e Seraya, V.I. em Zh. Obs. Khim. (Journal of General Chemistry of the USSR) 1982, **52**, 2592, e as referências aí citadas.

Passo B

A uma solução de ácido *N*-metil-4-bromopirazole-3-carboxílico (2,0 g), obtido no Passo A, em 65 mL de DMF anidra, adicionou-se hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (PyBrop, 4,60 g), dimetialmina (10 mL, 2,0 M em THF) e di-isopropiletilamina (5,2 mL) a 25°C. Agitou-se a mistura durante 26 h, e concentrou-se sob pressão reduzida a um resíduo oleoso. Tratou-se este resíduo com uma solução 1,0 M de NaOH, e extraiu-se com acetato de etilo (50 mL x 4). Misturaram-se os extractos orgânicos, lavou-se com salmoura e secou-se sobre Na₂SO₄ anidro. Por remoção dos solventes obteve-se um óleo, que se purificou por cromatografia preparativa em camada fina, eluindo com CH₂Cl₂-MeOH (a 20:1), para se obterem 1,09 g do produto, uma amida (48%, MH⁺ = 232,0).

Passo C

Adicionou-se a uma solução da amida (0,67 g), obtida no Passo B em 8 mL de ácido sulfúrico concentrado a

0°C, nitrato de potássio (1,16 g), em pequenas porções. Removeu-se o banho de arrefecimento e aqueceu-se a mistura a 110°C durante 6 h. Depois de se arrefecer até 25°C, verteu-se a mistura por sobre 80 mL de H₂O, e utilizaram-se mais 20 mL de H₂O 0 para lavagem. Extraiu-se a mistura aquosa com CH₂Cl₂ (100 mL x 4). Lavou-se o conjunto dos extractos com salmoura (50 mL), com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), com salmoura (50 mL), e secou-se sobre Na₂SO₄. Por evaporação do solvente obteve-se um óleo que solidificou quando em repouso. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia rápida em coluna, eluindo com CH₂Cl₂-MeOH (de 1:0 a 50:1 e 40:1). Por remoção dos solventes obtiveram-se 0,521 g (65%) do produto sob a forma de um sólido (MH⁺= 277,1).

Passo D

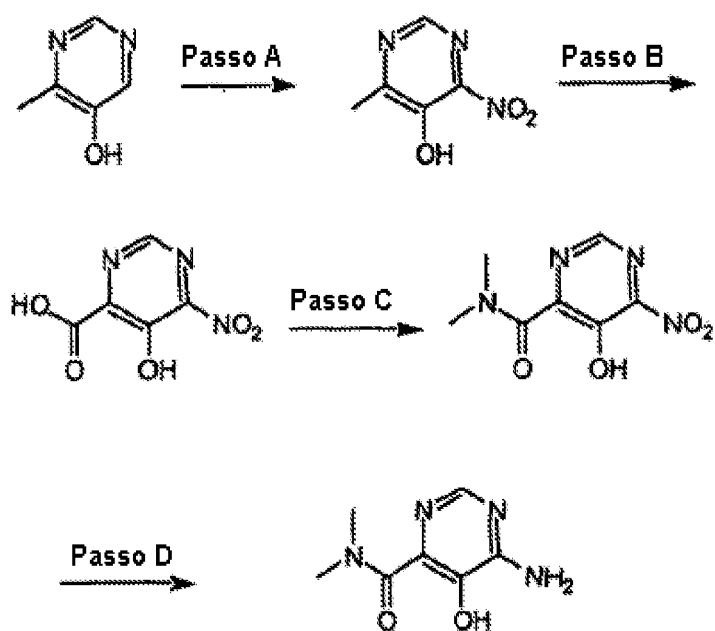
Dissolveu-se o produto do Passo C (61 mg) em 3 mL de THF. A esta solução, a -78°C, adicionou-se gota a gota ao longo da parede interior do balão, uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em hexano. Passados 45 min, adicionou-se uma solução de borato de metilo (0,1 mL) em THF (1,0 mL). Passadas 1,5 horas, adicionou-se à mistura fria uma solução de ácido acético em THF (0,25 mL, a 1:10 em volume). Continuou a agitar-se durante 10 minutos, e adicionou-se uma solução aquosa a 30%, em peso, de peróxido de hidrogénio (0,1 mL). Adicionou-se mais uma porção de solução aquosa de peróxido de hidrogénio (0,05 mL) 20 minutos mais tarde. Removeu-se o banho de arrefecimento, e agitou-se a mistura a 25°C durante 36 h. Verteu-se a

mistura por sobre 30 mL de H₂O, e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo (30 mL x 4). Juntaram-se os extractos, lavou-se com salmoura (10 mL), com solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (10 mL) e com salmoura (10 mL). Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄ e concentrou-se pressão reduzida a um resíduo, que depois se purificou por cromatografia preparativa em camada fina eluindo com CH₂Cl₂-MeOH (a 20:1) para se obter o produto hidroxilado (5 mg, 10%, MH⁺ = 215.3).

Passo E

Tratando o produto hidroxilado do Passo E com H₂ na presença de paládio a 10% sobre carbono em etanol, obteve-se o composto de hidroxilamina pretendido.

EXEMPLO PREPARATIVO 16



Passo A

Pode preparar-se o produto seguindo um processo semelhante ao utilizado no Passo C do Exemplo Preparativo 13, excepto que se parte do composto conhecido, 4-metil-pirimidin-5-ol.

Passo B

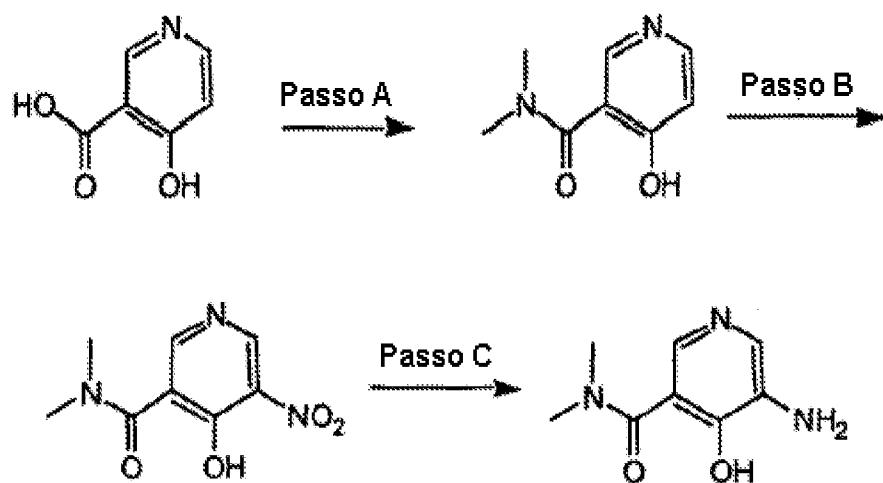
Pode preparar-se o produto seguindo um processo de oxidação semelhante ao utilizado no Passo E do Exemplo Preparativo 15, e partindo do composto do Passo A acima.

Passo C

Pode preparar-se o produto seguindo um processo de semelhante ao utilizado no Passo A do Exemplo Preparativo 11, excepto que se parte do composto do Passo B acima.

Passo D

Pode preparar-se o produto seguindo um processo de semelhante ao utilizado no Passo F do Exemplo Preparativo 12, excepto que se parte do composto do Passo C acima.

EXEMPLO PREPARATIVO 17Passo A

Pode preparar-se o produto seguindo um processo semelhante ao do Passo A do Exemplo Preparativo 11, excepto que se parte do composto conhecido, ácido 4-hidroxinicotínico.

Passo B

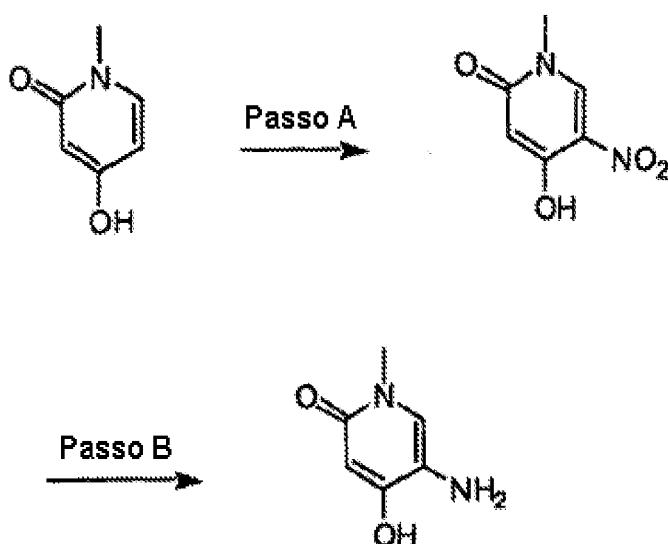
Pode preparar-se o produto seguindo um processo semelhante ao do Passo C do Exemplo Preparativo 13, excepto que se parte do composto obtido no Passo A acima.

Passo C

Pode preparar-se o produto seguindo um processo

semelhante ao do Passo F do Exemplo Preparativo 12, excepto que se parte do composto obtido no Passo B acima.

EXEMPLO PREPARATIVO 18

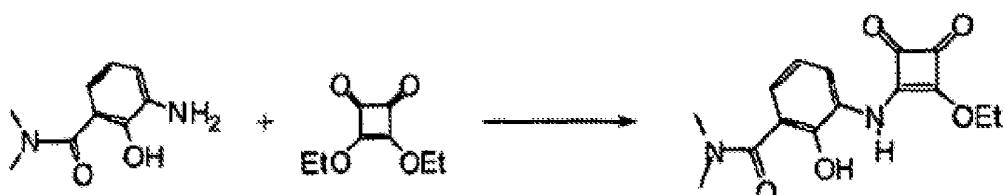


Passo A

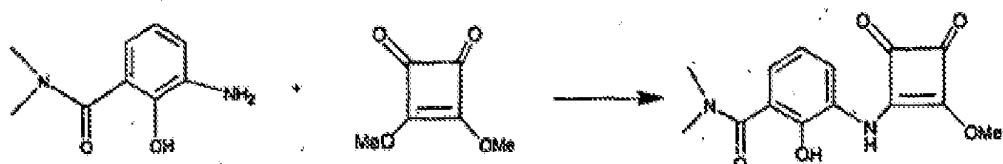
Pode preparar-se o produto seguindo um processo semelhante ao do Passo C do Exemplo Preparativo 13, excepto que se parte do composto obtido no Passo A acima.

Passo B

Agitando-se o composto do Passo A acima, com um catalisador adequado de Pt ou de Pd e EtOH sob uma atmosfera de hidrogénio (1-4 atm), pode preparar-se o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 19

Adicionou-se gota a gota durante 4 horas, uma solução do produto do Exemplo Preparativo 3 (14,6 g) em EtOH absoluto (100 mL), a uma solução agitada em etanol (100 mL) de esquarato de dietilo (19 mL, 128 mmol). Ao fim de 5 dias, concentrou-se a mistura reaccional em vazio, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna (silicagel, 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂) para se obter o produto (65%, M^{H+}=305, p.f. = 178,6°C).

EXEMPLO PREPARATIVO 19.1

Agitou-se de um dia para o outro uma mistura da amina do Exemplo Preparativo 19 (5 g) e esquarato de dimetilo (3,95 g) em MeOH. Filtrou-se o produto precipitado para se obterem 6,32 g de um sólido (78%, M^{H+}=291,1).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 20-23.14

Seguindo os processos descritos no Exemplo

Preparativo 19 mas partindo da amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante, obtiveram-se as ciclobutenodionas intermediárias.

Ex° Prep.	Amina do Ex° Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
20	4		1. 85% 2. 333
21	11		1. 44% 2. 319
21.1	6		1. 9% 2. 291
22	2		1. 38% 2. 347
23	14		1. 51% 2. 259
23.1	10.1		1. 62% 2. 317

(continuação)

Ex° Prep.	Amina do Ex° Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺
23.2	10.2		1. 61% 2. 319
23.3	12		1. 42% 2. 330
23.4	10.3		1. 42% 2. 333
23.5	10.4		1. 40% 2. 333
23.6	10.5		1. 37% 2. 347
23.7	13.2		1. 39% 2. 339
23.8	13.1		1. 42% 2. 383/385

(continuação)

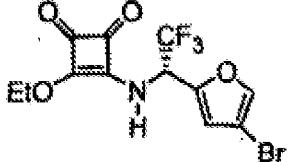
Ex° Prep.	Amina do Ex° Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺
23.9	13.19		1. 51% 2. 311
23.10	13.20		1. 67% 2. 389,1/390
23.11	13.3		1. 52% 2. 383/385
23.12	13.21		1. 76% 2. 325,1
23.13	13.22		1. 54%
23.14	13.23		1. 62% 2. 378

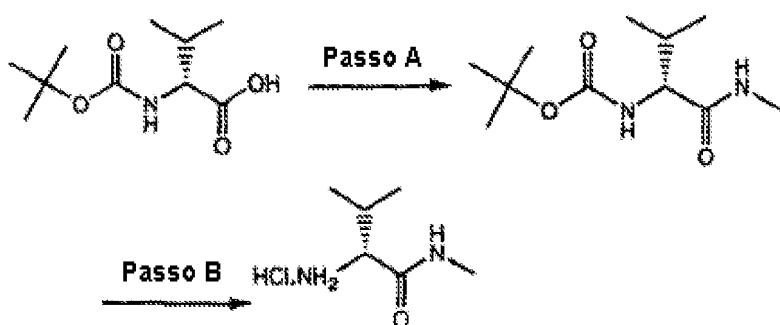
EXEMPLOS PREPARATIVOS 23-16-23.24

Seguindo os processos descritos no Exemplo Preparativo 19 mas partindo da amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as ciclobutenodionas intermediárias.

Exº Prep.	Amina do Exº Prep.	Produto	Rendimento (%)
23.16	13.11		91%
23.17	13.12		81%
23.18	13.17		47%
23.19	13.27		21%
23.20	13.26		10%
23.21	13.25		49%
23.22	13.13		80%
23.23	13.15		63%

(continuação)

Exº Prep.	Amina do Exº Prep.	Produto	Rendimento (%)
23.24	13.16		64%

EXEMPLO PREPARATIVO 24Passo A

Adicionou-se, a uma solução do aminoácido protegido em N (1,5 g, 6,9 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL), à temperatura ambiente, DIPEA (3,6 mL, 20,7 mmol), e PyBrop (3,4 g, 6,9 mmol) e em seguida MeNH₂ (6,9 mL, 13,8 mmol, 2,0 M em CH₂Cl₂). Agitou-se a solução resultante durante 18 h à temperatura ambiente (até uma análise por CCF confirmar que a reacção se tinha completado). Lavou-se a mistura reaccional resultante sequencialmente com ácido cítrico a 10% (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), e salmoura (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄), filtrou-se, e concentrou-se sob pressão reduzida.

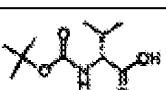
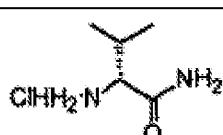
Purificou-se o produto em bruto por cromatografia rápida eluindo com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (a 40:1) para se obter 1,0 g (63% de rendimento) de um sólido.

Passo B

Adicionou-se a um balão de fundo redondo contendo a amida protegida em N (1,0 g, 4,35 mmol) (do Passo A), HCl 4N em dioxano (10 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 h. Diluiu-se a mistura com Et_2O (20 mL) e concentrou-se sob pressão reduzida. Tratou-se o produto em bruto com Et_2O (2 x 20 mL) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 0,72 g (~100 % de rendimento) do produto em bruto, sob a forma do seu sal de HCl. Utilizou-se este material sem qualquer purificação adicional ou caracterização.

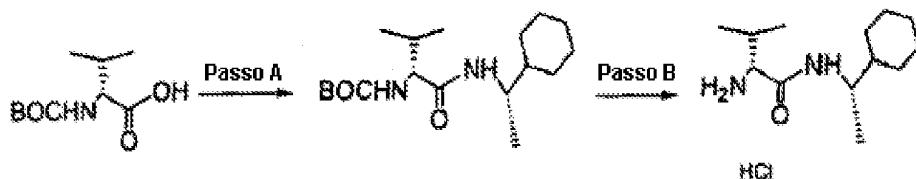
EXEMPLOS PREPARATIVOS 25-33.1

Seguindo o processo descrito no Exemplo Preparativo 24 mas partindo dos aminoácidos protegidos em N disponíveis comercialmente e das aminas de acordo com a Tabela adiante, prepararam-se os produtos de cloridrato de amina.

Exº Prep.	Aminoácido	Amina	Produto	1. Rendimento (%)
25		NH ₃		1. 70%

(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto	1. Rendimento (%)
26				1. 71%
27				1. 66%
28				1. 65%
29				1. 90%
30				1. 68%
31				1. 68%
32				1. 97%
33				1. 97%
33.1				1. 20%

EXEMPLO PREPARATIVO 33.2

Passo A

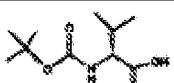
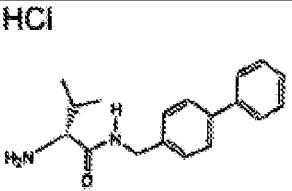
Suspendem-se em CH_2Cl_2 (4 mL) BOC-valina (45 mg) e PS-carbodi-imida (200 mg). Depois de se lhes adicionar uma solução da amina em CH_2Cl_2 (0,138 N, 1 mL), agita-se a mistura de um dia para o outro. Filtra-se a solução e lava-se a resina com mais CH_2Cl_2 , e concentra-se o filtrado em vazio para se obter o produto, que se utiliza directamente no Passo B.

Passo B

Dissolveu-se o material em bruto do Passo um HCl 4 N em dioxano (2,5 mL) e agitou-se durante 2 h. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio para se obter o cloridrato de amina pretendido, que se utilizou directamente no passo seguinte

EXEMPLOS PREPARATIVOS 33.3-33.47

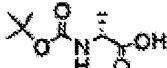
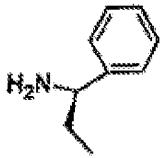
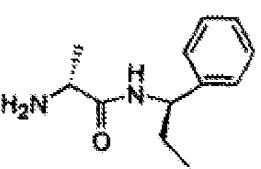
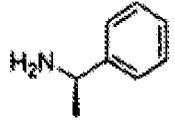
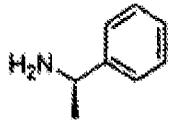
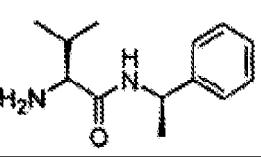
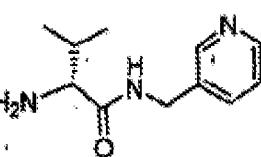
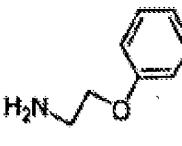
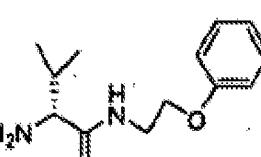
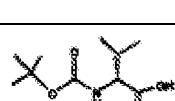
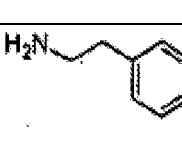
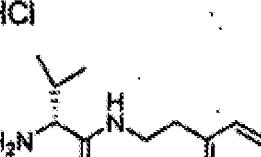
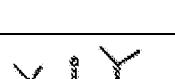
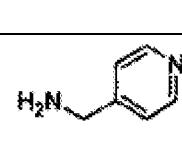
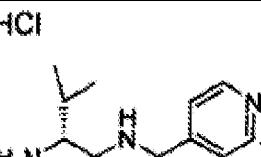
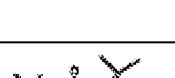
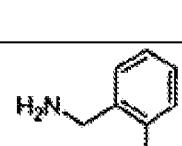
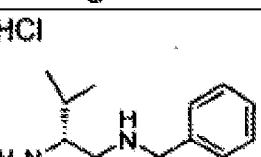
Seguindo o processo que se descreveu no Exemplo 33.2 mas partindo dos aminoácidos protegidos em N que se encontram comercialmente disponíveis e se listam na Tabela adiante, obtiveram-se os produtos, cloridratos de amina.

Exº Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.3			HCl 

(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.4			
33.5			
33.6			
33.7			
33.8			
33.9			
33.10			

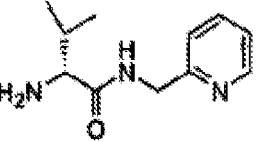
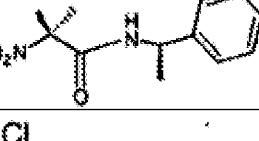
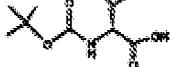
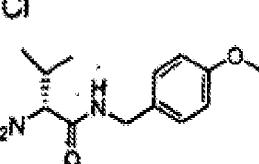
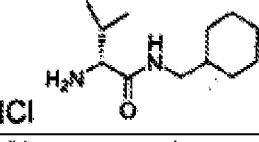
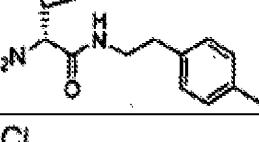
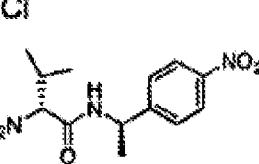
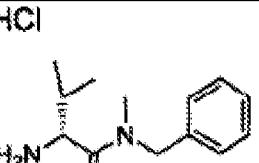
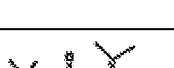
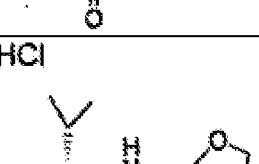
(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.11			HCl 
33.12			HCl 
33.13			HCl 
33.14			HCl 
33.15			HCl 
33.16			HCl 
33.17			HCl 

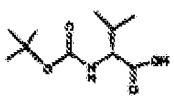
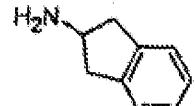
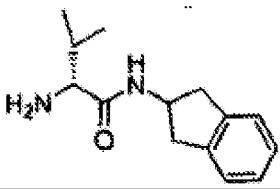
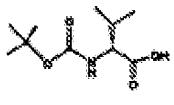
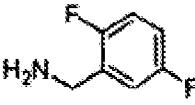
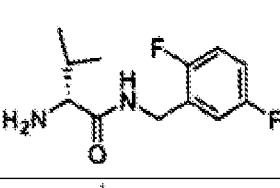
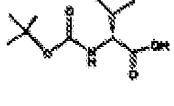
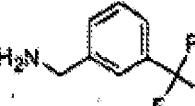
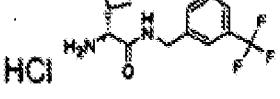
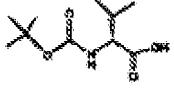
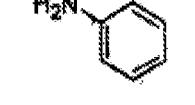
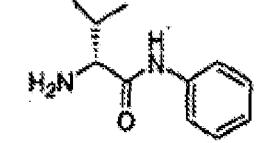
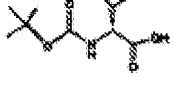
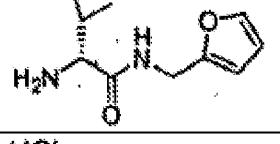
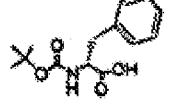
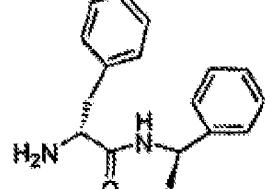
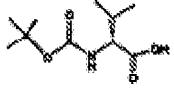
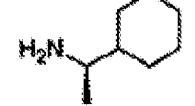
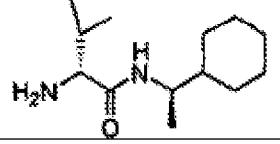
(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.18			HCl
33.19			HCl
33.20			HCl
33.21			HCl
33.22			HCl
33.23			HCl
33.24			HCl

(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.25			HCl 
33.26			HCl 
33.27			HCl 
33.28			HCl 
33.29			HCl 
33.30			HCl 
33.31			HCl 
33.32			HCl 

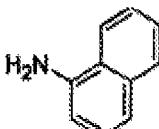
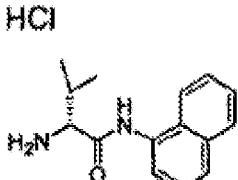
(continuação)

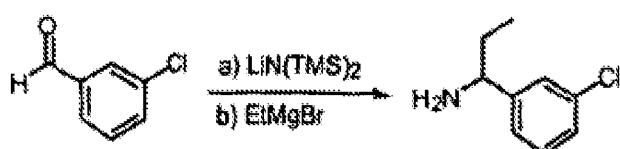
Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.33			HCl 
33.34			HCl 
33.35			HCl 
33.36			HCl 
33.37			HCl 
33.38			HCl 
33.39			HCl 

(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.40			HCl
33.41			HCl
33.42			HCl
33.43			HCl
33.44			HCl
33.45			HCl
33.46			HCl

(continuação)

Ex° Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.47			

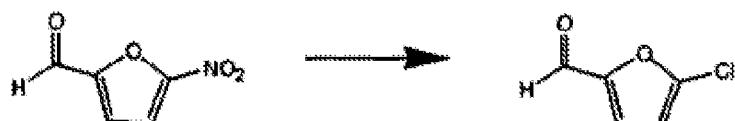
EXEMPLO PREPARATIVO 34

Adicionou-se gota a gota, a uma solução de 3-clorobenzaldeído (2,0 g, 14,2 mmol) em THF (5 mL) a 0°C, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17,0 mL 1,0 M em THF) e agitou-se a solução resultante durante 20 minutos. Adicionou-se-lhe gota a gota EtMgBr (6,0 mL, 3,0 M em Et_2O) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 24 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, verteu-se por sobre solução aquosa saturada de NH_4Cl (50 mL), e de pois extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 50 volumes). Misturaram-se as fases orgânicas, e concentrou-se sob pressão reduzida.

Agitou-se o resíduo em bruto com HCl 3 M (25 mL) durante 30 minutos, e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) descartando-se as fases orgânicas. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C e tratou-se com pastilhas sólidas de NaOH até se atingir $\text{pH} = 10$. Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e juntaram-se as fases orgânicas. Lavou-

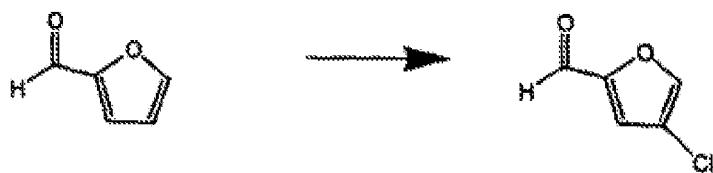
se a fase orgânica com salmoura (1×25 mL), secou-se (Na_2SO_4), e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 1,6 g (rendimento de 66%) da amina em bruto sob a forma de um óleo ($\text{MH}^+ 170$). Determinou-se que este material possuía uma pureza > 90% e utilizou-se sem purificação adicional.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.1



Misturou-se o aldeído (3,5 g) com HCl concentrado (20 mL) e agitou-se de um dia para o outro a 40°C. Verteu-se a mistura reaccional por sobre água fria e extraiu-se com éter, lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 1,76 g do produto (55%).

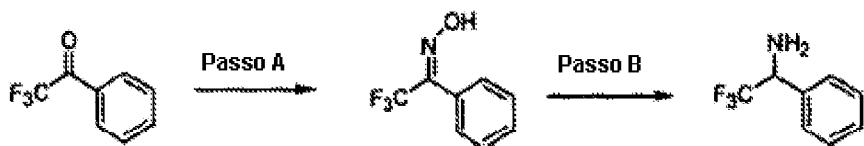
EXEMPLO PREPARATIVO 34.2



Borbulhou-se cloro em 100 mL de CH_2Cl_2 a 10°C. Misturou-se o aldeído (3,73 mL) com 50 mL de CHCl_3 e depois

arrefeceu-se a 0°C. Adicionou-se em porções AlCl₃, e em seguida a solução de cloro, e deixou-se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Verteu-se a mistura reaccional por sobre 150 mL de gelo moído e 50 mL de HCl 3N e agitou-se durante 30 minutos. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc a 40/1) para se obter 1,5 g do produto puro.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.3



Passo A

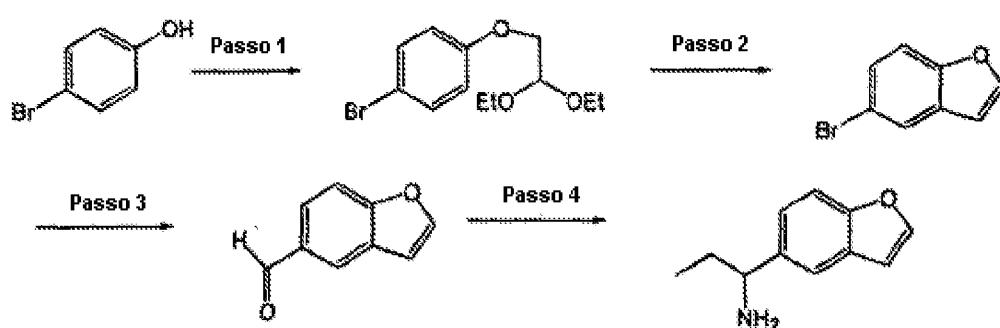
Fez-se reagir a cetona (3,25 g) de acordo com o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 88.2, para se obter a oxima (3,5 g, 99%).

Passo B

Agitou-se o produto do Passo A (1,2 g) com ACOH (3 mL) e Pd/C (a 10%, 300 mg) em EtOH (40 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado em vazio. Dissolveu-se o material em bruto em éter

e lavou-se com NaOH 2 N, lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio para se obter o produto (960 mg, 86%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.4



Passo A

Adicionou-se a uma suspensão de NaH (1,45 g) em DMF (25 mL) sob atmosfera de azoto, p-bromofenol (5 g) a 0°C. Depois de se agitar durante 20 minutos, adicionou-se-lhe $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5,3 mL) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a solução e verteu-se por sobre água gelada (80 mL) e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase etérea com NaOH 1 N e com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 8,4 g de produto em bruto (100%).

Passo B

Adicionou-se a uma solução do produto do Passo A

(8,4 g) em benzeno (50 mL), ácido polifosfórico (10 g). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C, verteu-se por sobre água gelada (80 mL), e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase etérea com solução saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 4,9 g de produto em bruto (85%).

Passo C

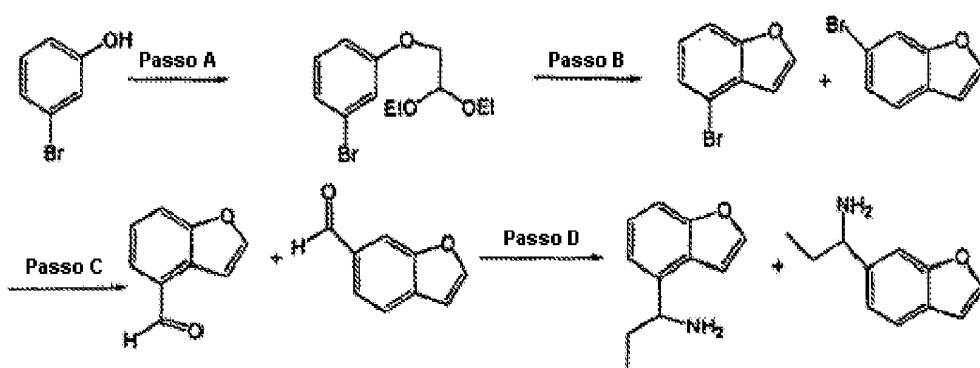
A uma solução de produto do Passo B (2 g) em éter (20 mL) a -78°C, adicionou-se gota a gota t-BuLi. Depois de se agitar durante 20 minutos, adicionou-se gota a gota DMF (950 mg) e agitou-se a mistura a -25°C durante 3 horas e depois aqueceu-se até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se-lhe solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se a solução com éter. Lavou-se a fase etérea com salmoura, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 980 mg de produto em bruto (67%).

Passo D

A uma solução de aldeído (400 mg) em éter (10 mL) adicionou-se gota a gota LiN(TMS)₂ (1 M em THF, 3,3 mL) a 0°C. Agitou-se a solução a 0°C durante 30 minutos e adicionou-se-lhe gota a gota EtMgBr (3M em THF, 1,83 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo de um dia para o

outro, arrefeceu-se a 0°C, terminou-se a reacção adicionando-lhe solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com éter. Agitou-se a fase etérea com HCl 3 N (20 mL), e depois tornou-se a fase aquosa básica com pastilhas de NaOH e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase etérea com salmoura, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 220 mg do produto (46%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.5



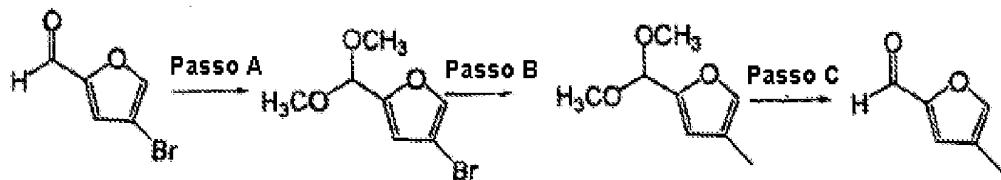
Seguindo os processos descritos nos Passos A a D do Exemplo Preparativo 34.4, mas utilizando m-bromofenol (8 g), formaram-se ambas as aminas que se separaram por cromatografia preparativa em placas (63-65%, MH⁺=175).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.6



Adicionou-se gota a gota a uma solução de 3-metil-thiofeno (5 g) em éter (50 mL), uma solução de n-BuLi (1,6 M em hexano, 32 mL). Agitou-se a mistura durante 1,5 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se-lhe então DMF (5,1 mL) e deixou-se a agitar de um dia para o outro. Verteu-se a mistura sobre solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase etérea com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia rápida em coluna (EtOAc/Hex a 20:1) para se obterem 5,27 g de um óleo (84%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.7



Passo A

Adicionou-se a uma solução de 4-bromo-2-furaldeído (4 g) em MeOH (75 mL) ortoformato de trimetilo (3,8 mL). Adicionou-se uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfónico (195 mg) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3,5 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional e adicionou-se-lhe carbonato de potássio. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma altura de

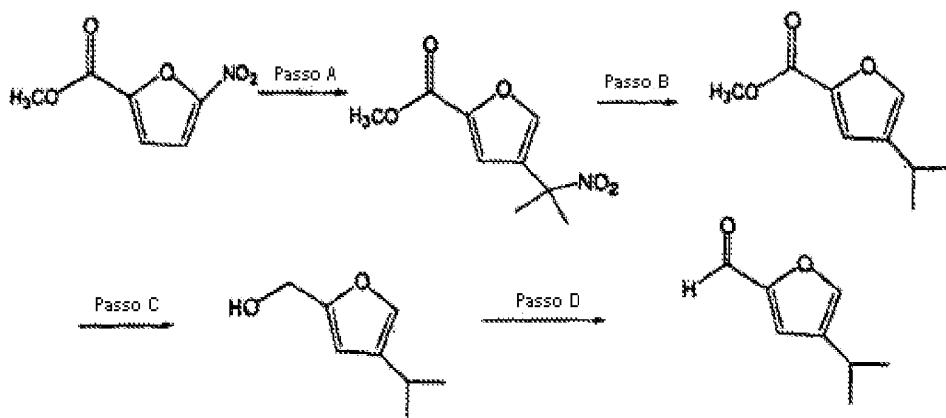
silicagel. Concentrou-se o filtrado em vazio, dissolveu-se em CH₂Cl₂ e filtrou-se. Voltou a concentrar-se o filtrado em vazio para se obterem 4,03 g do produto (80%).

Passo B

Adicionou-se gota a gota, a uma solução do produto do Passo A (2,02 g) em THF (80 mL) a -78°C, uma solução de n-BuLi (2,5 M em hexanos, 4,4 mL) e agitou-se durante 1,5 horas. Adicionou-se-lhe uma solução de iodometano (1,7 mL) e deixou-se agitar durante 2,5 horas a -60°C. Removeu-se o banho de arrefecimento e adicionou-se solução saturada de cloreto de amónio, deixando-se agitar durante 10 minutos. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrhou-se em vazio para se obterem 1,34 g de produto em bruto.

Passo C

Dissolveu-se o produto do Passo B (1,43 g) em acetona (50 mL) e tratou-se com uma quantidade catalítica de ácido p-toluenossulfónico (80 mg). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional e adicionou-se-lhe carbonato de potássio sólido. Filtrou-se a mistura através de uma almofada de silicagel e concentrhou-se o filtrado em vazio para se obterem 1,246 g do produto em bruto.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.8Passo A

A uma solução agitada de *t*-butóxido de potássio (2,5 g) em HMPA (20 mL), adicionou-se gota a gota 2-nitropropano (2 mL). Passados 5 minutos, adicionou-se à mistura uma solução de 5-nitro-2-furoato de metilo (3,2 g) em HMPA (8 mL), e agitou-se durante 16 horas. Adicionou-se água extraiu-se a mistura aquosa com EtOAc. Lavou-se a fase de EtOAc com água, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se o material em bruto por uma cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc, a 6:1) para se obterem 3,6 g do produto (90%).

Passo B

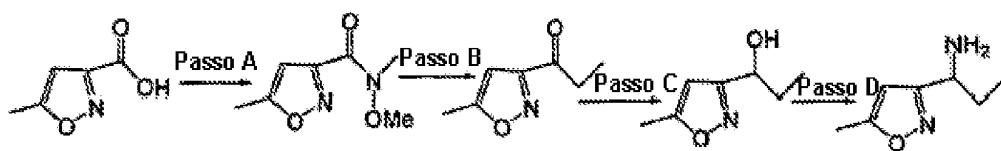
Adicionou-se a uma solução do produto do Passo A (3,6 g) em tolueno (16 mL), hidreto de tributilestanho (5,4 mL) e em seguida (555 mg). Aqueceu-se a mistura a 85°C durante 3,5 horas. Depois de arrefecida, separou-se a mistura por cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc, a 7:1) para se obterem 2,06 g do produto (73%).

Passo C

Adicionou-se a uma solução do produto do Passo B (2,05 g) em THF (60 mL) a 0°C, uma solução de LAH (1M em éter, 12,8 mL). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água e NaOH 1 M até se formar um precipitado, diluiu-se com EtOAc, agitou-se durante 30 minutos e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Concentrou-se em vazio o filtrado orgânico para se obterem 1,56 g do produto (93%).

Passo D

Adicionou-se a uma solução do produto do Passo C (2,15 g) em CH₂Cl₂ (100 mL), oxidante de Dess-Martin (7,26 g) em CH₂Cl₂ (45 mL) e agitou-se durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura com éter (200 mL). Lavou-se a fase etérea com NaOH 1 N, com água e com salmoura, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um óleo e um sólido. Extraiu-se o material com éter e filtrou-se. Do filtrado cristalizou um material, voltou a filtrar-se, e concentrou-se o filtrado em vazio para se obterem 2,19 g do produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.9

Passo A

Adicionou-se a uma solução do ácido carboxílico (5 g) em CH_2Cl_2 (400 mL) a 0°C, $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3\bullet\text{HCl}$ (11,5g), DEC (15,1g), HOBT (5,3g) e NMM (43 mL) e agitou-se durante 14 horas. Diluiu-se a mistura com diclorometano (100 mL) e lavou-se a fase orgânica com HCl a 10%, som solução saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio para se obterem 5,74 g de produto em bruto (85%).

Passo B

Adicionou-se gota a gota, a uma solução de iodoetano (0,57 mL) em éter (5 mL), a -78°C, uma solução de $t\text{-BuLi}$ (1,7 M em pentano, 8,3 mL). Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora e transferiu-se para um balalão de fundo redondo com uma capacidade de 100 mL, no qual se havia colocado o produto do Passo A (1g) em THF (12 mL) a -78°C. Agitou-se a mistura a -78°C durante 1 hora e a 0°C durante mais 2 horas. Adicionou-se gota a gota HCl 1 M, e em seguida CH_2Cl_2 . Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio para se obterem 620 mg do produto (76%).

Passo C

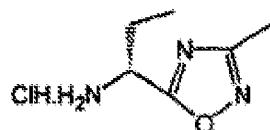
Adicionou-se a uma solução do produto do Passo B (620 mg) em THF/MeOH (a 10:1), a 0°C, NaBH_4 (250 mg), numa

só porção. Agitou-se a mistura de um dia para o outro a 0°C, concentrou-se em vazio e dissolveu-se o material em bruto em CH₂Cl₂ e lavou-se com NaOH 1 N e com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrou-se em vazio para se obterem 510 mg do produto.

Passo D

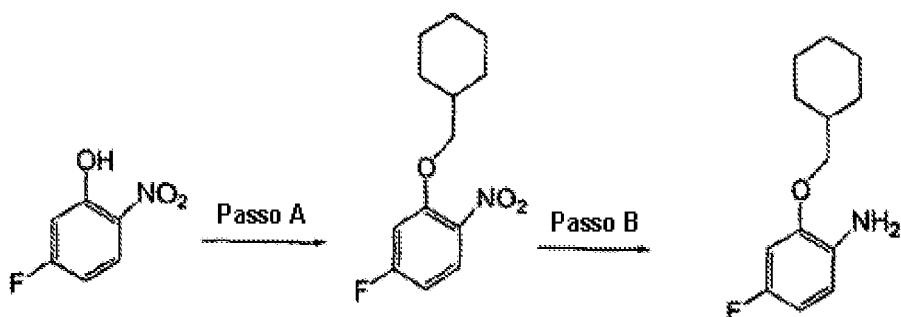
Fez-se reagir o material acima pelos processos descritos nos Passos B e C do Exemplo Preparativo 75.75 para se obterem 170 mg do produto, uma amina (28%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.10



Preparou-se a amina acima por processos descritos no Pedido de Patente WO 96/22997 pág. 56, mas partindo de etilglicina em vez de benzilglicina no acoplamento com DCC.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.11



Passo A

Adicionou-se Pb_3 (4,72 g) ao nitrocomposto (3,14 g) e a ciclo-hexilmetanol (1,14 g) em THF (50 mL), e arrefeceu-se a 0°C. Adicionou-se-lhe gota a gota azadi-carboxilato de di-isopropilo (3,15 mL) e deixou-se a agitar de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e purificou-se por uma cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc, a 30:1) para se obter o produto (3,3 g), que se utilizou directamente no passo seguinte.

Passo B

Adicionou-se ao produto do Passo A (3,3 g) em EtOH (50 mL) Pd/C a 10% (1,7 g) sob uma atmosfera de hidrogénio a 55 psi, e deixou-se agitar de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se em vazio para se obterem 3,2 g do produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.12Passo A

Adicionou-se gota a gota uma solução do ácido (2 g) em éter (20 mL), a uma suspensão de LiAlH_4 (350 mg) em éter (15 mL) a 0°C. Aqueceu-se a solução ao refluxo durante

3 horas e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se-lhe solução de KOH a 5% e filtrou-se a mistura reaccional, extraiu-se com éter, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto (1,46 g, 79%, $MH^+ = 166$).

Passo B

A uma solução do álcool acima (1,46 g) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, adicionou-se em porções reagente de Dess-Martin (5,6 g) e uma gota de água, e deixou-se agitar ao longo do fim de semana à temperatura ambiente. Adicionou-se solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 10% e agitou-se durante 20 minutos, extraiu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se com bicarbonato de sódio suturado, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se em vazio para se obterem 1,1 g do produto (76%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.13



Preparou-se o composto acima pelo processo descrito na Patente EP 0 555.153 A1.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.14



Fez-se reagir o aldeído acima (500 mg) de acordo com o processo descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 13.4, para se obterem 372 mg do produto (76%).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 35-51.20

Seguindo o processo descrito no Exemplo Preparativo 34, mas partindo dos aldeídos e reagentes de Grignard comercialmente disponíveis que se listam na Tabela adiante, obtiveram-se os produtos adiante, aminas.

Ex°. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH^+
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH^+
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. $[MNH_2]^+ = 149$
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. $[\text{MNH}_2]^+ = 147$
50		EtMgBr		1. 78% 2. $[\text{MNH}_2]^+ = 147$
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10		MgBr		1. 95% 2. 152,1

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138,1 MH ⁺ -H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184,1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [MNH ₂] ⁺
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

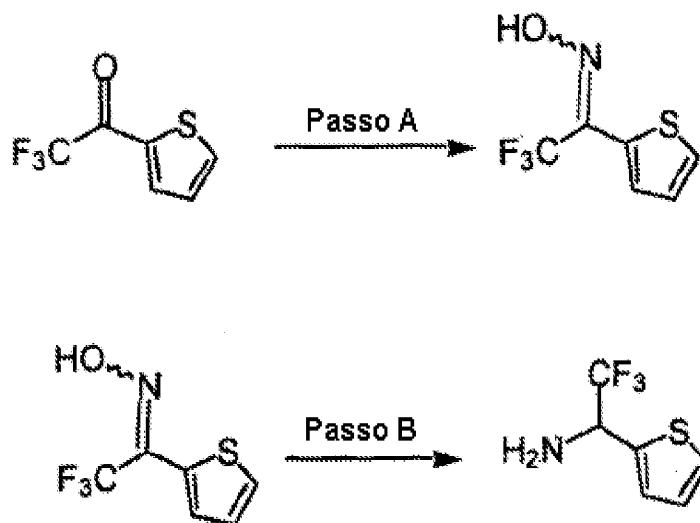
EXEMPLOS PREPARATIVOS 51.25-51.31

Seguindo o processo do exemplo 34 mas partindo de aldeídos e Reagentes de Grignard comercialmente disponíveis listados na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as aminas seguintes.

Exº. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	Rendimento (%)
51.25		EtMgBr		20%

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	Rendimento (%)
51.26				77%
51.27		EtMgBr		51%
51.28				56%
51.29				54%
51.30		EtMgBr		80%
51.31				10%

EXEMPLO PREPARATIVO 52Passo A

Aqueceu-se ao refluxo durante 48 a 72 horas uma mistura de 2-(trifluoroacetyl)thiopheno (2 mL, 15,6 mmol), cloridrato de hidroxilamina (2,2 g, 2 eq), di-isopropiletilamina (5,5 mL, 2 eq) e MeOH (50 mL), e depois concentrou-se em vazio. Diluiu-se o resíduo com EtOAc, lavou-se com KH₂PO= a 10% e secou-se sobre Na₂SO₄ (anidro). Por filtração e concentração obteve-se a oxima pretendida (2,9 g, 96%) que se utilizou directamente no Passo B sem purificação adicional.

Passo B

Adicionou-se a uma mistura do produto do Passo A acima em TFA (20 mL), Zn em pó (3 g, 3 eq) em porções, ao longo de 30 minutos, e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrou-se o sólido e reduziu-se a mistura em vazio. Adicionou-se solução aquosa de NaOH (2 M)

e extraiu-se a mistura por diversas vezes com CH_2Cl_2 . Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se para se obter o produto pretendido (1,4 g, 50%).

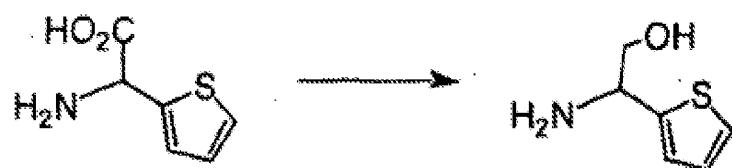
EXEMPLOS PREPARATIVOS 53-61

Seguindo o processo que se descreveu no Exemplo Preparativo 52 mas partindo das cetonas comercialmente disponíveis que se listam na Tabela adiante, obtiveram-se as aminas seguintes.

Ex°. Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH^+
53			1. 11% 2. 128
54			1. 33% 2. 142
55			1. 49% 2. 156
56			1. 5% 2. 154
57			1. 47% 2. 174

(continuação)

Exº. Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH^+
58			1. 71% 2. 190
59			1. 78% 2. 191
60			1. 80% 2. 190
61			1. 9% 2. 156

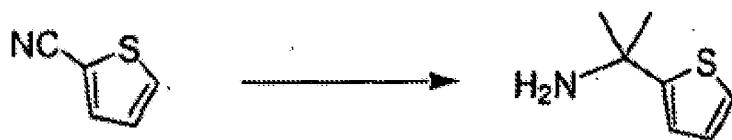
EXEMPLO PREPARATIVO 62

Adicionou-se lentamente a uma suspensão arrefecida (0-5°C) de L- α - 2-tienil)glicina (0,5 g) e LiBH₄ (2M em THF, 3,8 mL) em THF anidro (10 mL) uma solução em THF (5 mL) de iodo (0,8 g). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 15 minutos, agitou-se a mistura ao refluxo

de um dia para o outro. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, adicionou-se-lhe gota a gota MeOH até cessar a libertação gasosa e, passados 30 minutos, evaporou-se a mistura. Agitou-se o resíduo oleoso em 20 mL de KOH durante 4 horas, diluiu-se com salmoura e extraiu-se com EtOAc.

Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter uma mistura em bruto. Uma purificação por cromatografia rápida em coluna (50% de EtOAc/CH₂Cl₂, sílica) permitiu obter o produto (0,3 g, 63%, MH⁺ = 144).

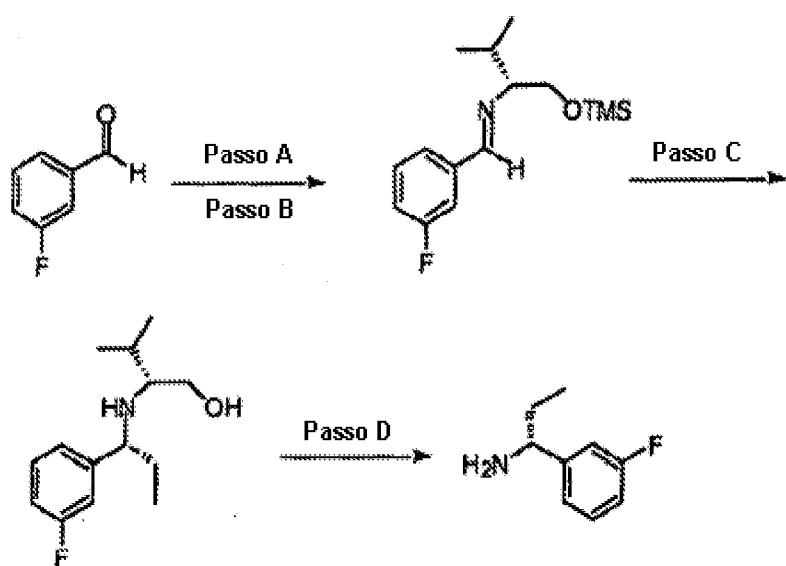
EXEMPLO PREPARATIVO 63



Secou-se CeCl₃·7H₂O a 140–150°C durante 22 horas. Adicionou-se a este sólido THF (80 mL, anidro) e depois de se agitar durante 2 horas, arrefeceu-se a suspensão a -78°C e adicionou-se-lhe metil-lítio ao longo de 30 minutos. Depois de mais 30 minutos de agitação, adicionou-se-lhe 2-tiofenocarbonitrilo dissolvido em THF anidro (4,5 mL) e agitou-se a mistura resultante durante mais 4,5 horas a -78°C. Adicionou-se-lhe uma solução aquosa concentrada de NH₃ (25 mL) e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se através de celite. Extraiu-se o

filtrado com diclorometano, secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter uma mistura em bruto. Purificou-se por cromatografia rápida em coluna (5% de MeOH, CH_2Cl_2 , sílica) para se obter o produto pretendido (1,2 g, 62%).

EXEMPLO PREPARATIVO 64



Passo A

Adicionou-se a uma solução de (D)-valinol (4,16 g, 40,3 mmol) em CH_2Cl_2 (60 mL) a 0°C, MgSO_4 (20 g) e em seguida, gota a gota, 3-fluorobenzaldeído (5,0 g, 40,3 mmol). Agitou-se a solução heterogénea a 0°C durante 2 h e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro (14 h). Filtrou-se a mistura e lavou-se o agente de secagem com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obterem 8,4 g (100%)

ode um óleo que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional.

Passo B

Adicionou-se a uma solução da imina (8,4 g, 40,2 mmol) do Passo A em CH₂Cl₂ (60 mL) à temperatura ambiente, Et₃N (6,2 mL, 44,5 mmol), seguindo-se uma adição gota a gota de TMSCl (5,7 mL, 44,5 mmol). Agitou-se a mistura durante 6 h à temperatura ambiente e depois separou-se por filtração o precipitado que se formou e lavou-se com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Concentrou-se sob pressão reduzida o conjunto dos filtrados e retomou-se em Et₂O/hexano (a 1:1, 150 mL). Separou-se o precipitado por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obterem 10,1 g (89%) da imina protegida sob a forma de um óleo. Este material foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

Passo C

Adicionou-se a uma solução de EtI (4,0 g, 25,6 mmol) em Et₂O (40 mL) a -78°C, t-BuLi (30,1 mL, 51,2 mmol, 1,7 M em pentano) e agitou-se a mistura durante 10 minutos. Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente, agitou-se durante 1 h, e voltou a arrefecer-se até -40°C. Adicionou-se-lhe uma solução da imina (6,0 g, 21,4 mmol) do Passo B em Et₂O (30 mL), por intermédio de um tubo de carga, para se obter uma mistura cor de laranja brilhante. Agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 h a -40°C e depois

adicionou-se-lhe HCl 3 M (50 mL) e deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. adicionou-se-lhe água (50 mL) e separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com Et₂O (2 x 30 mL) e descartou-se o conjunto das fases orgânicas. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C e tratou-se cuidadosamente com pastilhas de NaOH sólidas até se atingir um pH = 12. Extraiu-se a fase aquosa com Et₂O (3 x 30 mL) e lavou-se o conjunto das fases com salmoura (1 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄), filtrou-se, e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 4,8 g (rendimento de 94%) da amina sob a forma de um óleo. utilizou-se este material em bruto no passo seguinte, sem purificação adicional.

Passo D

Adicionou-se a uma solução da amina (4,5 g, 18,8 mmol) do Passo C em MeOH (80 mL) à temperatura ambiente, MeNH₂ (25 mL, a 40% em água) seguindo-se a adição de uma solução de H₅IO₆ (14,0 g, 61,4 mmol) em H₂O (25 mL). Agitou-se a mistura heterogénea durante 1,5 h (até que uma CCF revelasse haver-se completado a reacção) e separou-se o precipitado por filtração. Diluiu-se o filtrado resultante com água (50 mL) e extraiu-se a mistura com Et₂O (4 x 60 mL). Concentrou-se o conjunto das fases orgânicas até um volume de cerca de 30 mL e adicionou-se-lhe HCl 3M (75 mL). Agitou-se a mistura de um dia para o outro (12 h à temperatura ambiente) e concentrou-se a mistura para se retirarem os voláteis. Extraiu-se a fase aquosa com Et₂O (3

x 40 mL) e descartaram-se as fases orgânicas. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0° C e tratou-se cuidadosamente com NaOH sólido em pastilhas até se atingir um pH de 12. Extraiu-se a fase aquosa com Et₂O (3 x 60 mL) e secou-se o conjunto das fases orgânicas (MgSO₄). Concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida para se obterem 2,8 g (rendimento de 97%) da amina pretendida sob a forma de um óleo [MH⁺ 154]. Provou-se que este composto possuía uma pureza > 85% por RMN de ¹H e utilizou-se em bruto no passo de acoplamento subsequente.

EXEMPLO PREPARATIVOS 65-75.10

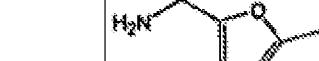
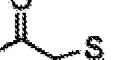
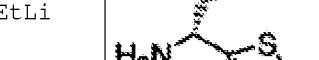
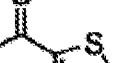
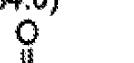
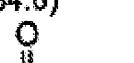
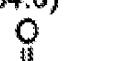
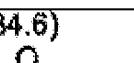
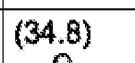
Seguindo o processo descrito no Exemplo Preparativo 64 mas partindo de aldeídos, aminoálcoois e reagentes organolíticos comercialmente disponíveis de acordo com a Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as aminas opticamente activas que se listam na Tabela adiante.

Ex°. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Lítico	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62% 2. 154
66			EtLi		1. 70% 2. 154
67			LiAlD ₄		1. 54% 2. 166

(continuação)

Ex°. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Lítico	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
68					1. 67% 2. 166
69					1. 67% 2. 154
70					1. 42% 2. 142
71					1. 36% 2. 142
72					1. 62% 2. 148
73					1. 27% 2. 256
74					1. 15% 2. 164
75					1. 7% 2. 204
75.1					1. 65% 2. 123 $[M-NH_2]^+$

(continuação)

Ex°. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Lítico	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
75.2			EtLi		1. 62% 2. 123 $[M-NH_2]^+$
75.3			EtLi		1. 93% 2. 139 $[M-NH_2]^+$
75.4			tBuLi		1. 50% 2. 167 $[M-NH_2]^+$
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48% 2. 167 $[M-NH_2]^+$
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97% 2. 139 $[M-NH_2]^+$
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87% 2. 153 $[M-NH_2]^+$
75.8	(34.6) 			(34.8) 	1. 94% 2. 151 $[M-NH_2]^+$

(continuação)

Ex°. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75% 2. 151 $[M-NH_2]^+$
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30% 2. 179 $[M-NH_2]^+$

EXEMPLOS PREPARATIVOS 75.11–75.59

Seguindo o processo descrito no Exemplo Preparativo 64 mas partindo de aldeídos, aminoálcoois e reagentes organolíticos comercialmente disponíveis de acordo com a Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as aminas opticamente activas que se listam na Tabela adiante.

Ex°. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.11					52%
75.12					50%

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.13			iPrLi		57%
75.14			iPrLi		54%
75.15			iPrLi		58%
75.16			C ₅ H ₅ Li		61%
75.17			EtLi		72%
75.18			C ₅ H ₅ Li		68%
75.19			iPrLi		77%
75.20			t-BuLi		15%

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.21			MeLi		50%
75.22			EtLi		23%
75.24			EtLi		20%
75.27			EtLi		65%
75.28			iPrLi		61%
75.29			EtLi		90%
75.30			iPrLi		62%
75.31			iPrLi		43%
75.32			C ₃ H ₅ Li		50%

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.33					50%
75.34			tBuLi		51%
75.35			MeLi		51%
75.36			tBuLi		57%
75.37			tBuLi		60%
75.38			EtLi		73%
75.39			MeLi		48%
75.41					52%
75.42			EtLi		40%

(continuação)

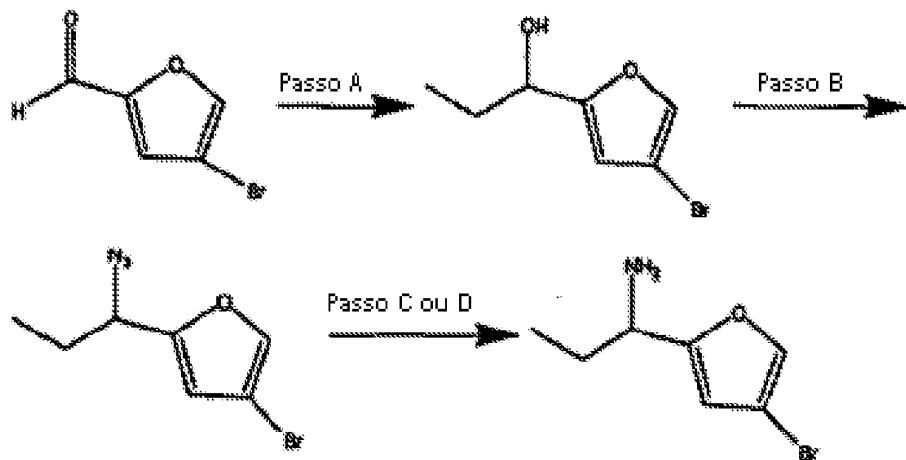
Exº. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.43			tBuLi		20%
75.44			t-BuLi		79%
75.45			iPrLi		55%
75.46			tBuLi		39%
75.47			iPrLi		55%
75.48			C ₃ Li		34%
75.49			EtLi		61%

(continuação)

Ex°. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.50	(34.7) 		tBuLi		25%
75.51	(34.2) 		iPrLi		33%
75.52	(34.2) 		tBuLi		30%
75.53	(34.2) 		EtLi		39%
75.54	(34.2) 		C ₃ Li		38%
75.55			EtLi		64%
75.56			EtLi		46%

(continuação)

Exº. Prep.	Aldeído	Amino Álcool	Organo- Litico	Produto	Rendimento (%)
75.57	(75.57) 		EtLi		62%
75.58			iPrLi		24%
75.59	(34.1) 		EtLi		70%

EXEMPLO PREPARATIVO 75.75Passo A

Adicionou-se gota a gota, a uma solução do aldeído (2,5 g) em éter (50 mL) a 0°C, EtMgBr (4,56 mol). Agitou-se a mistura heterogénea durante 2 horas a 0°C e

depois verteu-se para dentro de um copo com solução saturada de cloreto de amónio (25 mL), gelo e CH_2Cl_2 (30 mL). Depois de se agitar a mistura bifásica durante 10 minutos, separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obter o produto (2,41 g, 95%).

Passo B

Adicionou-se a uma solução do álcool do Passo A acima (1 g) em tolueno à temperatura ambiente, DPPA. Arrefeceu-se a mistura a 0°C e adicionou-se-lhe DBU deixando-se agitar durante 12 h à temperatura ambiente. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água, com HCl 1 N, e secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio. Uma purificação por cromatografia preparativa sobre placas (hexano/EtOAc a 20/1) permitiu obter o produto (840 mg, 75%).

Passo C

A uma solução da azida (730 mg) do Passo B acima em THF (7 mL) adicionou-se Pf_3 (1 g). Agitou-se a solução heterogénea durante 12 horas, e depois adicionou-se-lhe água (1,5 mL). Aqueceu-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e concentrou-se em vazio. Adicionou-se éter e HCl 1 N ao resíduo. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C, tornou-se básica adicionando-lhe pastilhas de NaOH, e extraiu-se com

éter. Secou-se a fase etérea sobre $MgSO_4$, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obter o produto (405 mg, 62%).

Passo D

Adicionou-se em porções, a uma solução de azida em THF a $-10^{\circ}C$, $LiAlH_4$. Agitou-se a solução heterogénea à temperatura ambiente durante 1 hora e depois aqueceu-se ao refluxo durante 4 horas. Arrefeceu-se a solução até $0^{\circ}C$ e adicionou-se à mistura reaccional água, $NaOH$ 2 M e éter. Filtrou-se a mistura através de uma almofada de celite. Tratou-se o filtrado com HCl 3 N. Arrefeceu-se a fase aquosa até $0^{\circ}C$, tornou-se básica com pastilhas de $NaOH$, e extraiu-se com éter. Secou-se a fase etérea sobre $MgSO_4$, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obter o produto.

EXEMPLOS PREPARATIVOS 75.76-75.90

Seguindo um processo semelhante ao descrito no Exemplo Preparativo 75.75, e utilizando o processo de redução indicado, obtiveram-se as aminas seguintes.

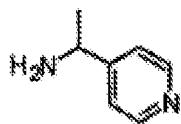
Exº. Prep.	Aldeído	Passo de Redução	Produto	Rendimento (%)
75.76		D		43%

(continuação)

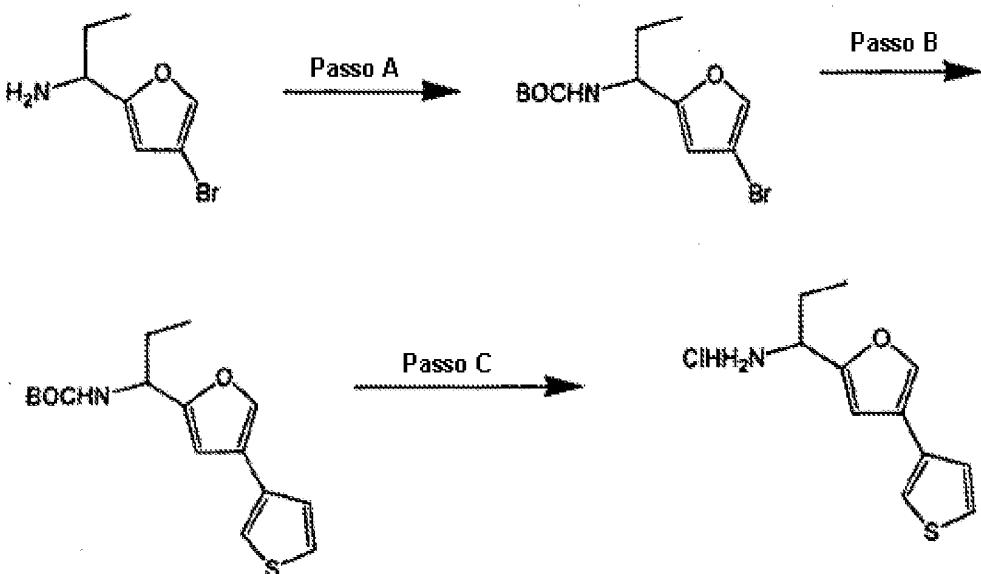
Exº. Prep.	Aldeído	Passo de Redução	Produto	Rendimento (%)
75.77		C		36%
75.78		D		32%
75.79		C		42%
75.80		D		56%
75.81		D		35%
75.82		C		13%
75.83		C		42%
75.84		C		39%
75.85		C		26%

(continuação)

Ex°. Prep.	Aldeído	Passo de Redução	Produto	Rendimento (%)
75.86		C		25%
75.87		C		14%
75.88 (34.14)		C		49%
75.89 (34.13)		C		34%
75.90		C		44%

EXEMPLO PREPARATIVO 76

Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Med. Chem. 1996, **39**, 3319-3323.

EXEMPLO PREPARATIVO 76.1Passo A

Adicionou-se a uma solução da amina do Exemplo Preparativo 75.90 (2,22 g) em CH₂Cl₂ (50 mL) a 0°C, TEA (3,03 mL) e em seguida BOC₂O (2,85 g). Deixou-se agitar a mistura heterogénea à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se à mistura reacional ácido cítrico a 10% e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio, com salmoura, e secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio. Purificou-se o material em bruto por cromatografia rápida em coluna (Hex/EtOAc a 10:1) para se obterem 2,7 g de um óleo (81%).

Passo B

Seguindo o processo do Passo A do Exemplo

Preparativo 13.4, mas partindo do produto do Passo A acima (450 mg) e ácido 3-tiofenoborónico (284 mg), preparou-se o produto (325 mg, 71%).

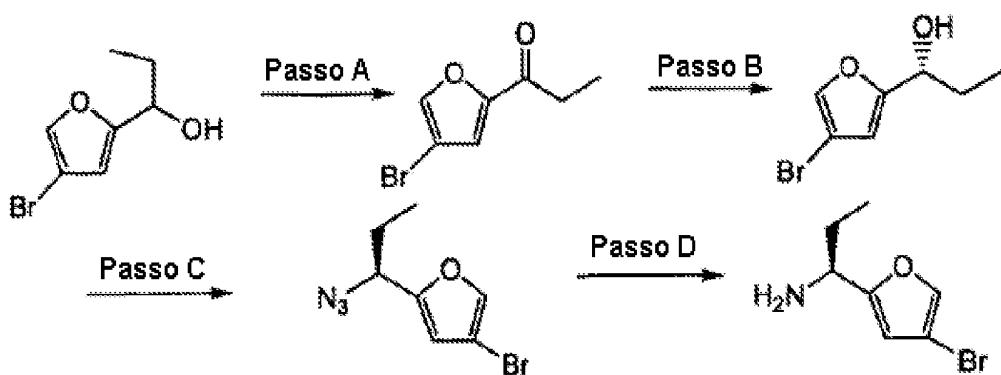
Passo C

Adicionou-se ao produto do Passo B (325 g) HCl 4 M em dioxano (1,31 mL) e deixou-se agitar durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e retomou-se em CH_2Cl_2 , e concentrou-se de novo em vazio. Repetiu-se este processo 5 vezes para se obter um semi-sólido (89%).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 76.2-76.3

Seguindo os processos descritos no Exemplo Preparativo 76.1, mas partindo dos ácidos borónicos comercialmente disponíveis, prepararam-se as aminas indicadas.

Exº Prep.	Ácido Borónico	Produto	Rendimento (%)
76.2			70%
76.3			35%

EXEMPLO PREPARATIVO 76.10Passo A

Fez-se reagir o produto do Passo A do Exemplo Preparativo 75.75, (2,5 g) pelo processo do Passo B do Exemplo Preparativo 13.11, para se obter a cetona (1,93 g, 78%).

Passo B

Adicionou-se gota a gota, a uma solução da cetona do Passo A acima (500 mg) em THF (5 mL) a 0°C, *S*-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,98 mL), e em seguida BH₃•Me₂S (1,48 mL). Agitou-se a mistura a 0°C durante 2 horas e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura a 0°C e tratou-se com MeOH (10 mL). Depois de se agitar durante 20 minutos, concentrou-se a mistura reaccional em vazio. Dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lavou-se com HCl 1 M, com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, com água e com

salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio. Purificou-se o material em bruto por cromatografia preparativa sobre placas (Hex/EtOAc a 4:1) para se obterem 650 mg de um óleo (89%).

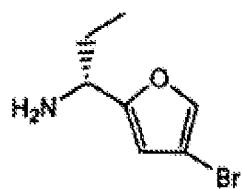
Passo C

Fez-se reagir o álcool quiral do Passo B pelo processo do Passo B do Exemplo Preparativo 75.75, para se obter a azida.

Passo D

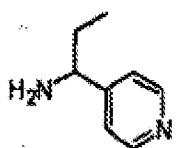
Fez-se reagir a azida do Passo C acima pelo processo do Passo C do Exemplo Preparativo 75.75 para se obter o produto, uma amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 76.11



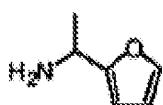
Preparou-se o composto pretendido tal como no Exemplo Preparativo 76.10, mas utilizando a *R*-2-metil-CBS-oxazaborolidina no passo B.

EXEMPLO PREPARATIVO 77



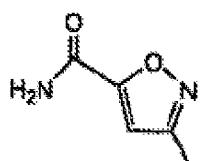
Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Med. Chem. 1996, **39**, 3319-3323.

EXEMPLO PREPARATIVO 78



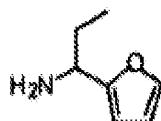
Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em Chem. Pharm. Bull. 1991, **39**, 181-183.

EXEMPLO PREPARATIVO 78.1



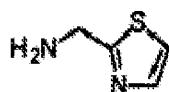
Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em J.Organometallic Chem. 1998, **567**, 31-37.

EXEMPLO PREPARATIVO 79



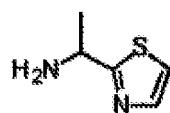
Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em Chem. Pharm. Bull. 1991, **39**, 181-183.

EXEMPLO PREPARATIVO 80



Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em a) Synthesis **1987**, 998-1001, b) Synthesis **1996**, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, **34**, 2176-2186.

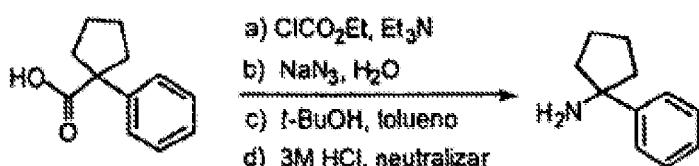
EXEMPLO PREPARATIVO 81



Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em a) Synthesis **1987**, 998-1001, b) Synthesis **1996**, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, **34**, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 82

Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Med. Chem. 1988, **31**, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 83

Adicionou-se a uma solução do ácido carboxílico (1,5 g, 7,89 mmol) em H_2O /acetona (a 1:10, 12 mL ao todo) a 0°C, Et_3N (1,43 mL, 10,3 mmol) seguindo-se a adição de cloroformato de etilo (0,83 mL, 8,68 mmol). Agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos e depois adicionou-lhe gota a gota uma solução de NaN_3 (0,77 g, 11,8 mmol) em H_2O (2 mL). Agitou-se a mistura heterogénea resultante durante 1 h a 0°C, e depois adicionaram-se água fria (5 mL) e Et_2O (10 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com Et_2O (2 x 10 mL). Misturaram-se as fases orgânicas, adicionou-se-lhes tolueno (20 mL), e secou-se o conjunto das fases orgânicas (MgSO_4) e concentrou-se sob pressão reduzida a um volume de 20 mL. Adicionou-se $t\text{-BuOH}$ (5 mL) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 12 h. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e retomou-se o

resíduo com HCl 3 M (30 mL) e aqueceu-se ao refluxo durante 12 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e extraiu-se com Et₂O (3 x 15 mL). Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C e adicionaram-se-lhe pastilhas de NaOH sólido até se atingir um pH de 12. Extraiu-se a fase aquosa com Et₂O (3 x 30 mL) e secou-se o conjunto dos extractos (MgSO₄) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 0,78 g (rendimento de 61 %) de um óleo [MH⁺ 162]. Utilizou-se este material sem purificação adicional.

EXEMPLO PREPARATIVO 84

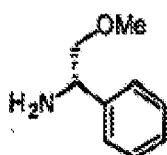


Preparou-se o análogo de ciclopropilo correspondente de acordo com o processo delineado no Exemplo Preparativo 83.

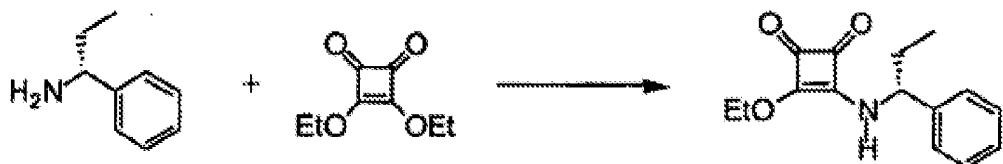
EXEMPLO PREPARATIVO 85



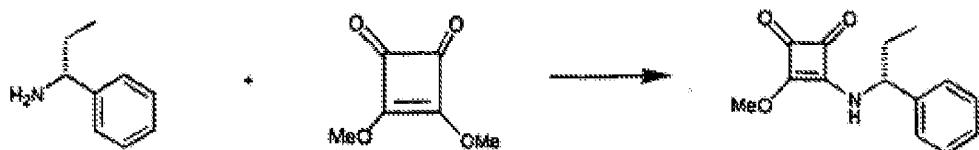
Preparou-se o análogo de ciclopropilo correspondente de acordo com o processo delineado no Exemplo Preparativo 83.

EXEMPLO PREPARATIVO 86

Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Org. Chem. 1978, **43**, 892-898.

EXEMPLO PREPARATIVO 87

Uma mistura de (*R*)-(+)-fenilpropanolamina (8,2 g), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (10 g) e EtOH absoluto (75 mL) foi agitada a 0-25°C durante 12 horas. Por filtração e concentração do filtrado obtém-se um xarope que se arrefeceu no congelador para se obter um sólido. Por trituração do sólido com éter dietílico obteve-se o produto pretendido (10,5 g, 71 %, $MH^+ = 260$).

EXEMPLO PREPARATIVO 87.1

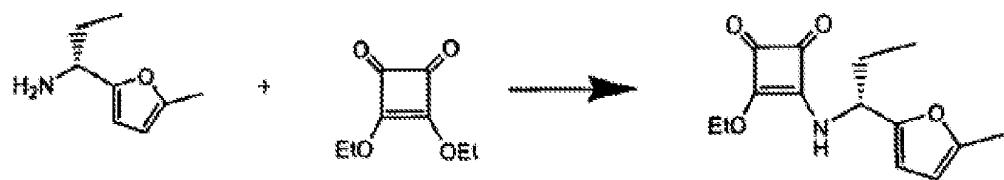
Misturaram-se (*R*)-1-fenilpropilamina (4,82 mL) e 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteo-1,2-diona (5,03 g) em MeOH (40 mL) e agitou-se de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e purificou-se por cromatografia rápida em coluna (MeOH/CH₂Cl₂, a 1:40) para se obterem 2,75 g do produto (31%, MH⁺=246).

EXEMPLO PREPARATIVO 88



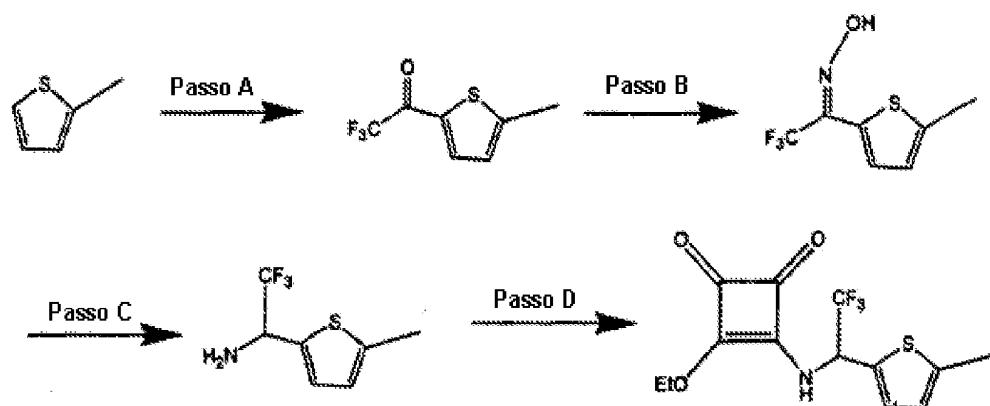
Agitou-se uma mistura de (*S*)-(+)-3-metil-2-butilamina (3,0 g), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (5 g) e EtOH absoluto (100 mL) a 0-25°C durante 12 horas. Por filtração e concentração do filtrado obteve-se um xarope que solidificou quando diluído com Et₂O. Por trituração do sólido com éter dietílico obteve-se o produto pretendido sob a forma de um sólido (4,4 g, 72%, MH⁺ = 212).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.1



Agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro uma mistura da amina do Exemplo Preparativo 75.1 (370 mg), 3,4-dietoxi-ciclobuteno-1,2-diona (0,39 mL) e EtOH absoluto (5 mL). Uma purificação por cromatografia preparativa em placas (3% de EtOH em CH_2Cl_2) permitiu obter o produto pretendido (263 mg, 37%).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.2



Passo A

Dissolveu-se 2-metiltiofeno (3 g) em THF e arrefeceu-se a -40°C . Adicionou-se gota a gota N-butil-lítio (2,5 M em hexano, 12,24 mL) e deixou-se agitar a -40°C durante 30 minutos. Adicionou-se $\text{CuBr}\bullet(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (6,29 g) e deixou-se aquecer até -25°C , temperatura a que se adicionou o anidrido trifluoroacético (4,32 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -15°C ao longo do fim de semana. Terminou-se a reacção adicionando solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com EtOAc. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e

concentrou-se em vazio para se obterem 4,59 g de um óleo (78%).

Passo B

Misturaram-se o produto do Passo A (4,58 g), cloridrato de hidroxilamina (3 g), acetato de sódio (4,4 g), EtOH (75 mL) e H₂O (7,5 mL) e aqueceu-se a 75°C de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio, retomou-se em HCl 1 N, extraiu-se com éter, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 4,58 g do produto (93%, MH⁺=210).

Passo C

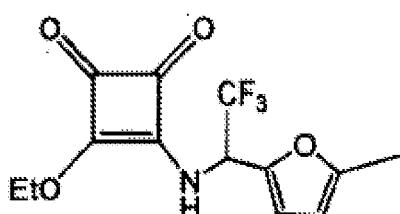
Dissolveu-se o produto do Passo B acima (4,5 g) em TFA (40 mL) e arrefeceu-se a 0°C. Adicionou-se em porções Zn em pó (4,2 g) e deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitar de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio, retomou-se em NaOH 1 N, extraiu-se com éter, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 3,43 g do produto (80%).

Passo D

Agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro uma mistura do produto do Passo C (526 mg), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0,4 mL) e EtOH absoluto

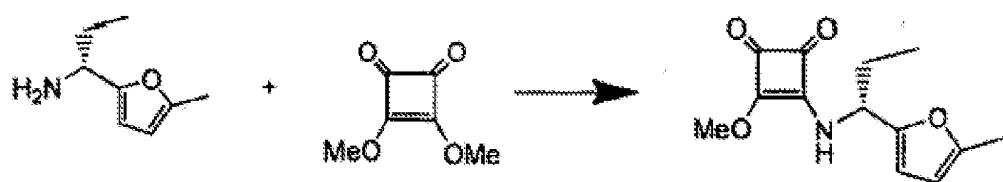
(10 mL). Uma purificação por cromatografia preparativa em placas (10% de EtOAc/Hex) permitiu obter 178 mg do produto (21%, $MH^+ = 320$).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.3

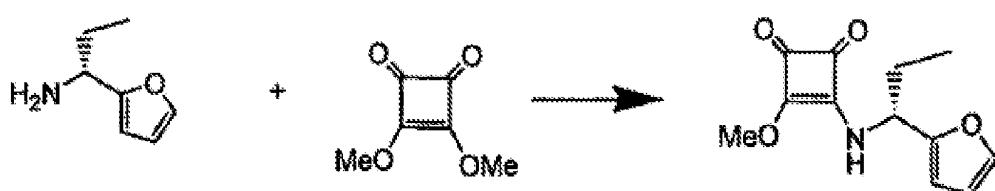


Seguindo um processo semelhante ao descrito no Exemplo Preparativo 88.2, mas utilizando 2-metilfurano, preparou-se a ciclobutenodiona intermediária acima.

EXEMPLO PREPARATIVO 88.4



Dissolveram-se a amina do Exemplo Preparativo 75.1 (973 mg) e o dimetoxiesquarato (870 mg) em MeOH (20 mL) e agitou-se durante 3 dias. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e purificou-se por cromatografia rápida em coluna (MeOH/CH₂Cl₂, 1%) para se obterem 325 mg do produto (19%, $MH^+ = 249,8$).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.5

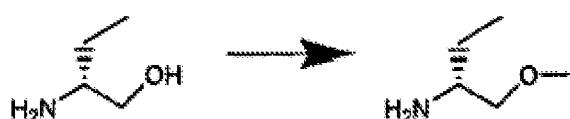
Dissolveram-se a amina do Exemplo Preparativo 75.9 (323 mg) e o dimetoxiesquarato (426 mg) em MeOH (10 mL) e agitou-se durante o fim-de-semana. Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e purificou-se por cromatografia rápida em coluna (MeOH/CH₂Cl₂, a 1/20) para se obterem 407 mg do produto (57%, M⁺=235, 8).

EXEMPLO PREPARATIVO 89

Adicionou-se a uma solução de KH (0,45 g, 11,3 mmol) em THF (15 mL) à temperatura ambiente, o cloridrato de amina (0,85 g, 5,1 mmol) em porções, para se obter uma mistura reaccional heterogénea. Deixou-se a mistura repousar de um dia para o outro (12 h) e adicionou-se-lhe gota a gota MeI (0,32 mL, 5,1 mmol). Agitou-se a mistura durante 6 h e depois disto verteu-se a mistura cuidadosamente por sobre salmoura fria (125 mL). Extraiu-se a mistura com Et₂O (3 x 25 mL), e misturaram-se as fases

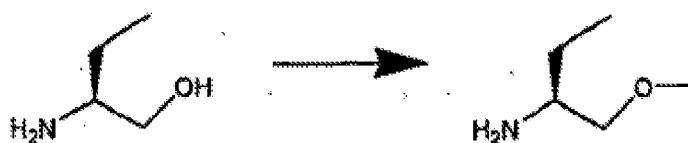
orgânicas. Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), filtrou-se, e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto sob a forma de um óleo. Utilizou-se este material em bruto no passo de acoplamento sem purificação adicional nem caracterização.

EXEMPLO PREPARATIVO 89.1



Adicionou-se em porções, a uma solução de KH (1,1 g) em THF (20 mL) à temperatura ambiente, (*R*)-2-amino-1-butanol (48 mL) para se obter uma mistura heterogénea. Deixou-se a mistura repousar de um dia para o outro (18 horas) e depois adicionou-se-lhe gota a gota MeI (1,59 mL). Agitou-se a mistura durante 4 horas e depois disso adicionou-se-lhe salmoura. Extraiu-se com éter, secou-se sobre K_2CO_3 , filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obterem 1,75 g de um óleo.

EXEMPLO PREPARATIVO 89.2



Adicionou-se em porções, a uma solução de KH (1,1 g) em THF (20 mL) à temperatura ambiente, (*S*)-2-amino-1-

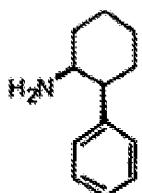
butanol (48 mL) para se obter uma mistura heterogénea. Deixou-se a mistura repousar de um dia para o outro (18 horas) e depois adicionou-se-lhe gota a gota a gota MeI (1,59 mL). Agitou-se a mistura durante 4 horas e depois disso adicionou-se-lhe salmoura. Extraiu-se com éter, secou-se sobre K_2CO_3 , filtrou-se e concentrhou-se em vazio para se obterem 1,75 g de um óleo.

EXEMPLO PREPARATIVO 90

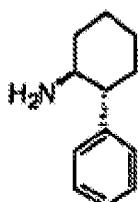


Preparou-se o análogo *cis* correspondente de um modo análogo utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 89. Utilizou-se também este material sem purificação adicional.

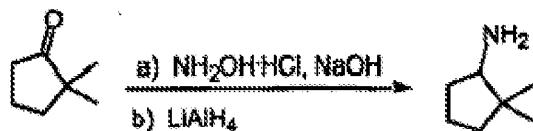
EXEMPLO PREPARATIVO 91



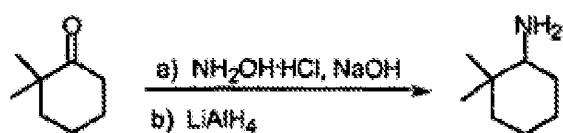
Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Org. Chem. 1987, **52**, 4437-4444.

EXEMPLO PREPARATIVO 92

Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, **35**, 11-16.

EXEMPLO PREPARATIVO 93

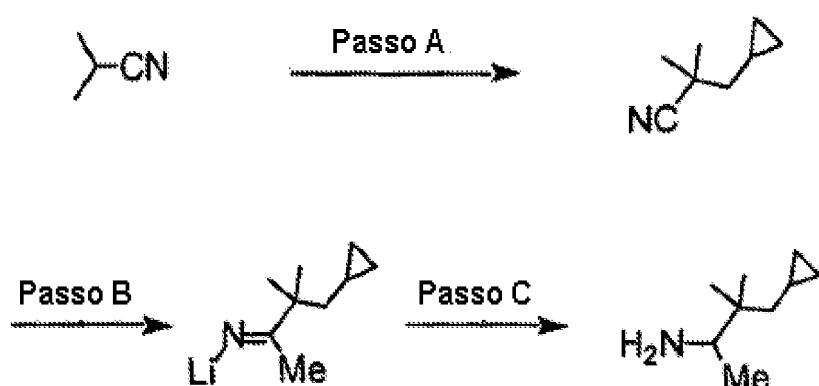
Preparou-se a amina pretendida de acordo com métodos anteriormente descritos em a) Synthesis **1987**, 998-1001, b) Synthesis **1996**, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, **34**, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 94

Preparou-se o composto pretendido de acordo com métodos anteriormente descritos em a) Synthesis **1987**, 998-

1001, b) *Synthesis* **1996**, 641-646 e c) *J. Med. Chem.* 1991, **34**, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 95



Passo A

Adicionou-se gota a gota hexametildissilazida de lítio (34 mL, 1M em THF) a uma solução em THF (20 mL), a -78°C, de isobutironitrilo (2,8 mL). Passados 40 min, adicionou-se-lhe brometo de ciclopropilmetilo (5 g), aqueceu-se a mistura e agitou-se a 25°C de um dia para o outro. Depois de se arrefecer até 0°C, adicionou-se-lhe uma solução aquosa 1 M de HCl e extraiu-se a mistura com éter dietílico, secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio a 0°C para se obter o produto pretendido (4,5 g).

Passo B

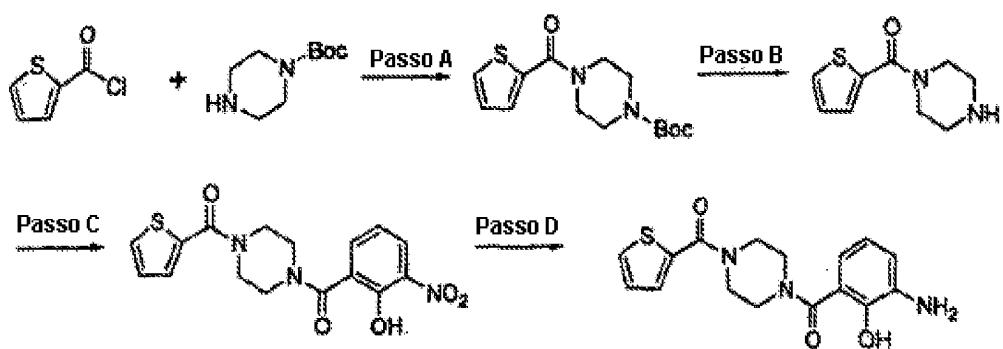
Adicionou-se metil-lítio (17 mL, 1,4 M e, Et_2O)

ao produto do Passo A acima (1,5 g) em Et₂O (anidro) a 0°C. Agitou-se a mistura a 0-25°C de um dia para o outro, depois diluiu-se com solução aquosa de HCl 3 M, extraiu-se com CH₂Cl₂, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, concentrou-se em vazio a 0°C e utilizou-se directamente no Passo C.

Passo C

Adicionou-se o produto do Passo B acima a uma suspensão de NaBH₄ (1,4 g) em isopropanol (50 mL) a 0°C, e depois agitou-se a mistura ao refluxo durante 8 horas e à temperatura ambiente durante 48 horas. Adicionou-se-lhe água e agitou-se a mistura durante 30 minutos, depois extraiu-se com éter dietílico, secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Diluiu-se o resíduo com CH₂Cl₂ e extraiu-se com HCl 3 M. Descartou-se a fase orgânica e tornou-se a fase aquosa básica com solução aquosa de NaOH e extraiu-se com CH₂Cl₂. Por secagem sobre Na₂SO₄ anidro, filtração, e concentração em vazio obteve-se o composto pretendido (0,5 g).

EXEMPLO PREPARATIVO 96



Passo A

Dissolveu-se cloreto de 2-tiofenocarbonilo (2,0 mL, 18,7 mmol) em 100 mL de diclorometano. Depois de se lhe adicionar di-isopropiletilamina (4,1 mL, 23,4 mmol) e Boc-piperazina (3,66 g, 19,7 mmol), agitou-se a mistura durante 4 h à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura resultante por sobre água (500 mL) e acidificou-se com HCl 3 N até pH ~ 1. Uma extracção com diclorometano (2 x 100 mL) e uma secagem sobre sulfato de sódio permitiram obter produto suficientemente puro que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 1,60 (s, 9H), 3,29 (dd, 4H), 3,69 (dd, 4H), 7,23 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Passo B

Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, a 4/1). Depois de se agitar durante 2 h, verteu-se a mistura reaccional por sobre hidróxido de sódio 1 N (400 mL). Por extracção com diclorometano (2 x 100 mL) e secagem sobre sulfato de sódio obteve-se produto suficiente mente puro que se utilizou no Passo C se qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 2,81 (dd, 4H), 3,63 (dd, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

Passo C

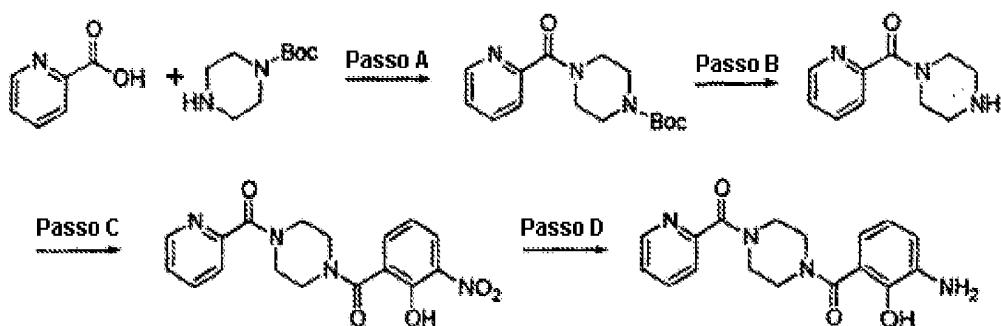
Dissolveu-se o material em bruto do Passo B (3,50 g, 17,8 mmol) em diclorometano (100 mL). Depois da adição de di-isopropiletilamina (18,7 mL, 107 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (3,3 g, 18,0 mmol), e PyBrOP (10,4 g, 22,3 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de se verter sobre hidróxido de sódio 1 N (200 mL). Por extracção com diclorometano (2 x 200 mL) removeram-se todos os subprodutos do PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 3 N e em seguida extraiu-se com diclorometano (3 x 100 mL). Secou-se o conjunto das fases orgânicas da extracção em meio ácido sobre sulfato de sódio, concentrou-se, e por ultimo purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para se obter o produto pretendido (2,31 g, 34 % em 3 passos). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,10-8,20 (m, sinais duplos devido a isómeros E/Z, 6H), 10,82 (s, 1H).

Passo D

Dissolveu-se o nitro-composto (2,3 g, 6,4 mmol) do Passo C em metanol (50 mL) e agitou-se com Pd/C a 10% sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite e lavou-se bem com metanol. Por último, concentrou-se o filtrado em vazio e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para se obter o

produto pretendido (1,78 g, 84%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,30–3,90 (m, 8H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,85 (s lg, 1H).

EXEMPLO PREPARATIVO 97



Passo A

Suspendeu-se ácido picolinico (3,0 g, 24,3 mmol) em SOCl_2 (15 mL). Depois de se adicionar dimetilformamida (5 gotas), agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas. Por evaporação do solvente obteve-se o cloreto de acilo correspondente, sob a forma de um sal de HCl. Suspendeu-se o sólido sem qualquer purificação adicional, em 120 mL de diclorometano. Depois de lhe adicionar diisopropiletilamina (12,7 mL, 73 mmol) e Boc-piperazina (4,8 g, 25,5 mmol), agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura resultante por sobre água (500 mL) e extraiu-se com diclorometano (2 x 100 mL). Por secagem sobre sulfato de sódio obteve-se um produto suficientemente puro que se utilizou no Passo B sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 1,63 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61

(dd, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

Passo B

Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, a 4/1). Depois de se agitar durante 2 dias, verteu-se a mistura reaccional por sobre uma solução 1 N de hidróxido de sódio (400 mL). Por extracção com diclorometano (2 x 100 mL) e secagem sobre sulfato de sódio resultou um produto suficientemente puro que se utilizou no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) 2,77 (dd, 2H), 2,83 (dd, 1 H), 3,38 (dd, 2H), 3,64 (dd, 1 H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Passo C

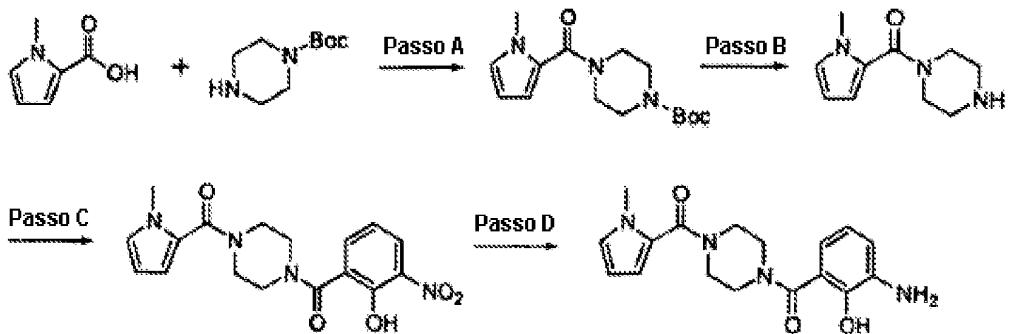
Dissolveu-se o material em bruto do Passo B (1,35 g, 7,06 mmol) em diclorometano (50 mL). Depois de lhe adicionar di-isopropiletilamina (3,7 mL, 21,2 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (1,36 g, 7,41 mmol), e PyBrOP (3,62 g, 7,77 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de se verter sobre hidróxido de sódio 1 N (300 mL). Por extracção com diclorometano (2 x 100 mL) removeram-se todos os subprodutos de PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 3 N. Ajustando o pH com solução saturada de carbonato de sódio quase até à neutralidade, precipitou-se o composto pretendido a partir da solução. Extraiu-se subsequentemente

a fase aquosa com diclorometano (3×100 mL). Secou-se sobre sulfato de sódio o conjunto dos extractos orgânicos em meio neutro, concentrou-se, e por ultimo purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 20/1) para se obter o produto pretendido (1,35 g, 16% no conjunto dos 3 passos). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,30-3,95 (m, 8H), 7,22 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

Passo D

Dissolveu-se o nitro-composto do Passo C (1,35 g, 3,79 mmol) em metanol (60 mL) e agitou-se com Pd/C a 10% sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite e lavou-se bem com metanol. Por último, concentrou-se o filtrado em vazio e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 20/1) para se obter o produto pretendido (1,10 g, 89%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,50-3,85 (m, 8H), 6,47 (dd, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

EXEMPLO PREPARATIVO 98



Passo A

Dissolveu-se ácido 1-metil-2-pirrolecarboxílico (2,5 g, 20,0 mmol) em diclorometano (50 mL). Depois de se lhe adicionar PyBrOP (16,3 g, 35,0 mmol), diisopropiletilamina (14,0 mL, 73,0 mmol) e Boc-piperazina (5,5 g, 30,0 mmol), agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de se verter por sobre solução 1 N de hidróxido de sódio (200 mL). Por extracção com diclorometano (2 x 100 mL) removeram-se todos os subprodutos de PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 3 N. Ajustando o pH com solução saturada de carbonato de sódio quase até à neutralidade, precipitou-se o composto pretendido a partir da solução. Por extracção com diclorometano (2 x 100 mL) removeram-se todos os subprodutos de PyBrOP. Extraiu-se subsequentemente a fase aquosa com diclorometano (3 x 100 mL). Secou-se sobre sulfato de sódio o conjunto dos extractos orgânicos em meio neutro, e concentrou-se. Por remoção do solvente obteve-se produto suficientemente puro que se utilizou no Passo B sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 1,59 (s, 9H) 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

Passo B

Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, a 4/1). Depois

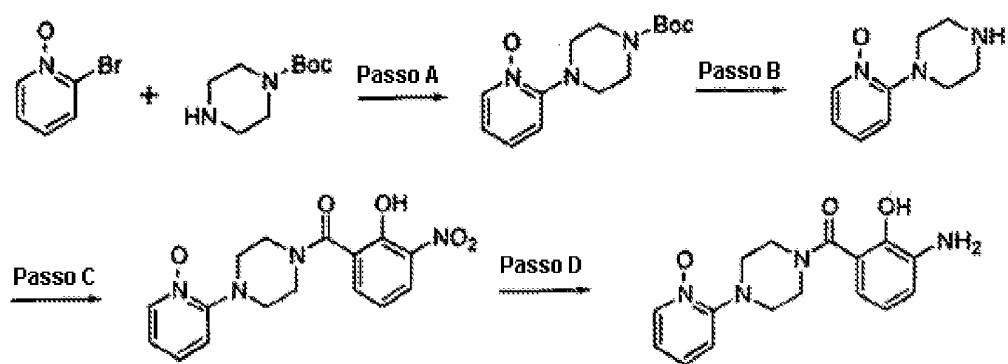
de se agitar durante 3 horas, verteu-se a mistura reaccional por sobre uma solução 1 N de hidróxido de sódio (400 mL). Por extracção com diclorometano (3 x 100 mL) e secagem sobre sulfato de sódio resultou um produto suficientemente puro que se utilizou no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 2,79 (dd, 4H), 3,62 (dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H).

Passo C

Dissolveu-se o material em bruto do Passo B (3,15 g, 17,1 mmol) em diclorometano (100 mL). Depois de lhe adicionar di-isopropiletilamina (8,5 mL, 49,0 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (3,13 g, 17,1 mmol), e PyBrOP (9,11 g, 19,6 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de se verter sobre hidróxido de sódio 1 N (400 mL). Por extracção com diclorometano (2 x 100 mL) removeram-se todos os subprodutos de PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa cuidadosamente com HCl 3 N até a cor da solução mudar de cor de laranja para amarelo, e o produto pretendido precipitou da solução. Extraiu-se subsequentemente a fase aquosa com diclorometano (3 x 100 mL). Secou-se sobre sulfato de sódio o conjunto dos extractos orgânicos em meio neutro, e concentrou-se para se obter o produto pretendido. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,35-3,85 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,13 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,83 (s, 2H).

Passo D

Suspendeu-se o nitro-composto do Passo C em metanol (60 mL) e agitou-se com Pd/C a 10% sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite e lavou-se bem com metanol. Por último, concentrhou-se o filtrado em vazio e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para se obter o produto pretendido (2,61g, 40 % para os 4 passos). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,45–4,80 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,17 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,01 (d, 1H).

EXEMPLO PREPARATIVO 99Passo A

Aqueceu-se uma mistura de cloridrato de N-óxido de 2-bromopiridina (1,13 g, 5,37 mmol) e Boc-piperazina (1,50 g, 8,06 mmol) a 80°C em piridina (10 mL) de um dia

para o outro. Verteu-se a mistura reaccional por sobre água (300 mL) e depois extraiu-se com diclorometano (2 x 100 mL). Secou-se sobre sulfato de sódio o conjunto das fases orgânicas, concentrou-se, e por último purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para se obter o produto pretendido (500 mg, 33 %). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$) 1,60 (s, 9H), 3,46 (dd, 4H), 3,78 (dd, 4H), 6,99 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Passo B

Agitou-se o produto purificado (500 mg, 1,79 mmol) durante 30 minutos com HCl 4 N em dioxano (15 mL). Por evaporação do solvente obteve-se a amima em bruto (465 mg) sob a forma de um sal múltiplo de HCl, que se utilizou no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,38 (m, 4H), 4,81 (m, 4H), 7,34 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).

Passo C

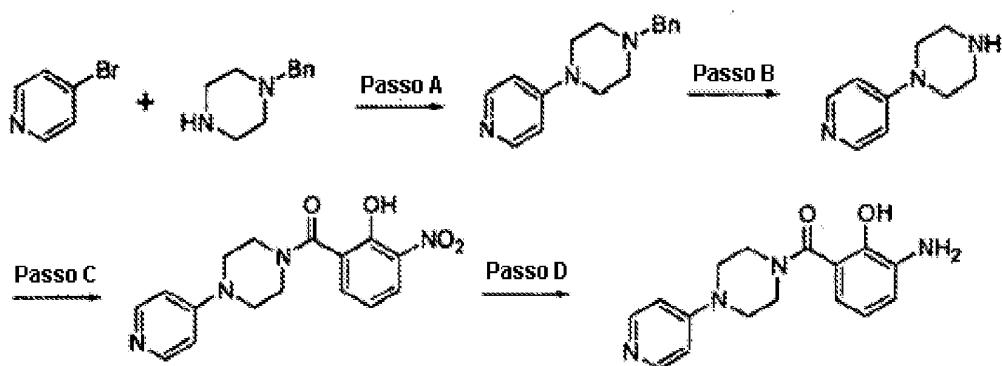
Suspendeu-se o material do Passo B em bruto (370 mg, 1,48 mmol) em diclorometano (20 mL). Depois de se adicionar di-isopropiletilamina (2,6 mL, 14,8 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (406 mg, 2,22 mmol), e PyBrOP (1,21 g, 2,59 mmol), agitou-se a mistura de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de se verter por sobre hidróxido de sódio 1 N (50 mL). Uma extracção com diclorometano (2 x

50 mL) removeu todos os produtos de PyBrOP. Acidificou-se então cuidadosamente a fase aquosa (pH~4-5) com HCl 3 N e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL). Secou-se sobre sulfato de sódio o conjunto dos extractos orgânicos da extracção em meio ácido, concentrou-se em vazio e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano metanol = 10/1) para se obter o produto pretendido (330 mg, 65%). LC-MS calculado: 344,1, determinado: $(M+1)^+$ 345,1.

Passo D

Dissolveu-se hidrossulfito de sódio (1,05 g) em água (3,0 mL) para se obter uma solução 1,5 N. Adicionou-se-lhe dioxano (3,0 mL) e em seguida injectou-se hidróxido de amónio concentrado (0,60 mL, para se obter uma concentração 1,0 N). Depois de se adicionar o nitro-composto (100 mg, 0,29 mol), agitou-se a mistura reaccional durante 0,5 h. Em seguida, removeu-se o solvente e suspendeu-se o resíduo em diclorometano/metanol (10/1). Uma filtração através de Celite removeu a maior parte dos sais. Uma purificação final por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 5/1) permitiu obter o produto pretendido (68 mg, 75%).

LC-MS calculado: 314,14, determinado: $(M+1)^+$ 315,1.

EXEMPLO PREPARATIVO 100Passo A

Dissolveu-se cloridrato de 4-bromopiridina (3,0 g, 15,4 mmol) em água (15 mL). Depois de se adicionar N-benzilpiperazina (14,8 mL, 85,0 mmol) e 500 mg de sulfato de cobre, aqueceu-se a mistura reaccional de um dia para o outro a 140°C. Extraiu-se o produto resultante com éter (5 x 75 mL), secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se. Uma purificação final por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1) permitiu obter o produto pretendido (2,16 g, 55%). RMN de ¹H (300 MHz, ¹³CDCl₃) 2,68 (dd, 4H), 3,45 (dd, 4H), 6,76 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 8,38 (d, 2H).

Passo B

Suspenderam-se a benzilamina do Passo A (2,16 g, 8,54 mmol), formato de amónio (2,71 g, 43,0 mmol) e Pd (C) (a 10%, 1,0 g) em metanol (50 mL) e aqueceu-se ao refluxo durante 3 h. Separou-se o paládio por filtração e

concentrou-se o filtrado. Utilizou-se o produto suficientemente puro no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$) 2,48 (s lg, 1H), 3,13 (dd, 4H), 3,41 (dd, 4H), 7,78 (d, 2H), 8,39 (d, 2H).

Passo C

Dissolveu-se o material do Passo B em bruto (1,15 g, 7,06 mmol) em diclorometano (50 mL). Depois de se adicionar di-isopropiletilamina (4,7 mL, 42,4 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (1,94 g, 10,6 mmol), e PyBrOP (5,78 g, 12,3 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente vertendo-se a mistura reaccional seguidamente sobre hidróxido de sódio 1 N (300 mL). Uma extracção com diclorometano (2 x 100 mL) removeu todos os produtos de PyBrOP. Acidificou-se cuidadosamente a fase aquosa até pH~5-6, usando HCl 3 N, e extraiu-se com diclorometano (3 x 100 mL). Secou-se sobre sulfato de sódio o conjunto das fases orgânicas da extracção neutra, concentrou-se, e finalmente purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/ NH_4OH = 10/1/0,1) para se obter o produto pretendido (850 mg, 37% para os 2 passos).

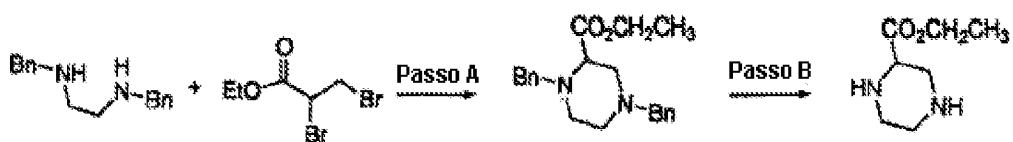
Passo D

Dissolveu-se em metanol (40 mL) o nitro-composto do Passo C (850 mg, 2,59 mmol) e agitou-se com Pd/C a 10% sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite e

lavou-se bem com metanol. Por último, concentrhou-se o filtrado em vazio e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/

$\text{NH}_4\text{OH} = 10/1/0,1$) para se obter o produto pretendido (650 mg, 84%). RMN de ^1H (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) 3,40–3,75 (m, 1g, 8H), 6,49 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

EXEMPLO PREPARATIVO 101



Passo 1

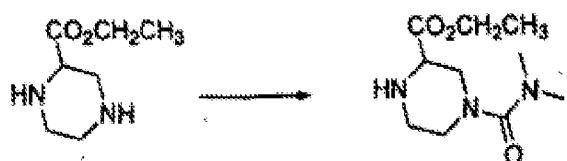
Misturaram-se num balão de fundo redondo *N,N'*-dibenzil-etano-1,2-diamina (20 mL, 0,0813 mol), trietilamina (22,66 mL, 0,1626 mol) e benzeno (100 mL). Adicionou-se gota a gota uma solução de éster etílico do ácido 2,3-dibromo-propiónico (11,82 mL, 0,0813 mol) em benzeno (50 mL). Aqueceu-se a solução ao refluxo de um dia para o outro e monitorizou-se o decurso da reacção por CCF (20% de acetato de etilo em hexano). Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, depois filtrou-se e lavou-se com benzeno. Concentrou-se o filtrado e depois purificou-se se por cromatografia em coluna (15% de acetato de etilo/hexano). Isolou-se o produto sob a forma de um óleo (25,42g, 0,0757 mol, 92%). MS: calculada: 338,20, deter-

minada: 339,2. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,23 (t, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,91 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,27 (m, 10H).

Passo 2

Num reactor e agitador de Parr, misturou-se o éster (25,43 g, 0,075 mol) com metanol (125 mL). Purgou-se o reactor com árgon e adicionou-se catalisador de paládio (a 5% sobre carbono, 2,5 g). Agitou-se o sistema sob atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. Uma CCF (20% de acetato de etilo/hexano) indicava haver-se completado a reacção. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de Celite e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado e isolou-se o produto sob a forma de um sólido (11,7 g, 0,074 mol, 98%). MS: calculada: 158,11, determinada: 159,2 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,27 (t, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H).

EXEMPLO PREPARATIVO 102



Misturou-se num balão de fundo redondo, éster etílico do ácido piperazina-2-carboxílico (3,11 g, 0,0197

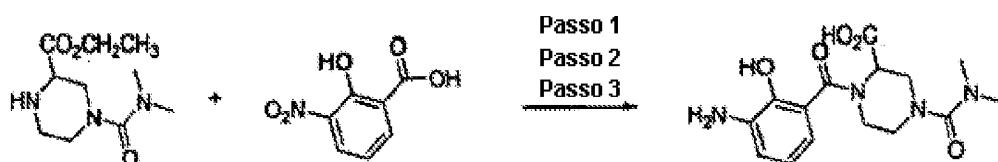
mol), di-isopropiletilamina (5,15 mL, 0,0296 mol) e cloreto de metíleno (200 mL). Enquanto se agitava à temperatura ambiente, adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de cloreto de N,N-dimetilcarbamóilo (1,81 mL, 0,0197 mol) em cloreto de metíleno (20 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora. Em seguida concentrou-se e utilizou-se no passo seguinte sem purificação adicional, (rendimento de 99%).

MS: calculada: 229,14, determinada: 230,1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,30 (t, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,10 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,21 (q, 2H).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 103-104

Seguindo o processo descrito para o Exemplo 102, prepararam-se os produtos listados na Tabela adiante a partir dos cloretos comercialmente disponíveis que se listam na Tabela, e o éster etílico do ácido piperazina-2-carboxílico do Exemplo Preparativo 101.

Exemplo	Cloreto	Produto	1. Rendimento (%) 2. $(M+1)^+$
103			1. 99% 2. 237,2
104			1. 62% 2. 253,1

EXEMPLO PREPARATIVO 105Passo 1

Misturou-se num balão de fundo redondo, ácido 3-nitrossalicílico (3,61 g, 0,0197 g), com DCC (2,03 g, 0,0099 mol) e acetato de etilo (130 mL), e agitou-se durante 15min. Adicionou-se-lhe éster etílico do ácido 4-dimetilcarbamoíl-piperazina-2-carboxílico (4,51 g, 0,0197 g), e agitou-se a mistura reaccional durante 72 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e depois dissolveu-se em diclorometano. Lavou-se a fase orgânica uma vez com hidróxido de sódio 0,1 N. Extraiu-se de volta a fase aquosa uma vez com diclorometano. Acidificou-se a fase aquosa e lavou-se por três vezes com acetato de etilo. Concentrou-se a fase aquosa e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de metanol/DCM).

MS: calculada: 394,15, determinada: 395,0.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,32 (t, 3H), 2,86 (m, 7H), 3,15 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 4,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 10,86 (s lg, 1H).

Passo 2

Misturou-se num balalão de fundo Redondo éster etílico do ácido 4-dimetilcarbamoíl-1-(2-hidroxi-3-nitrobenzoíl)-piperazina-2-carboxílico (0,80 g, 0,002 mol) com metanol (50 mL). Purgou-se o sistema com argon. Adicionou-se à solução paládio a 5% sobre carbono (~100 mg). Purgou-se o balão com hidrogénio e agitou-se de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite e lavou-se com metanol. Concentrou-se o material e depois purificou-se por cromatografia em coluna (6% de metanol/DCM). Isolou-se o produto (0,74 g, 0,002 mol, 100%).

MS: calculada: 364,17, determinada: 365,1.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,27 (t, 3H), 2,85 (m, 8H), 3,18 (1H), 3,45 (m, 3H), 4,19 (m, 3H), 3,90 (m, 3H).

Passo 3

Suspendeu-se éster etílico do ácido 1-(3-amino-2-hidroxi-benzoíl)-4-dimetilcarbamoíl-piperazina-2-carboxílico (0,74g, 0,002 mol) numa solução de dioxano (10 mL) e água (10 mL). Adicionou-se-lhe hidróxido de lítio (0,26 g, 0,0061 mol) e agitou-se a mistura durante duas horas. Acidificou-se a solução até pH=6 com HCl 3 N, e depois extraiu-se com butanol. Misturaram-se os extractos, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se.

MS: calculada: 336,14, determinada: 337,1.

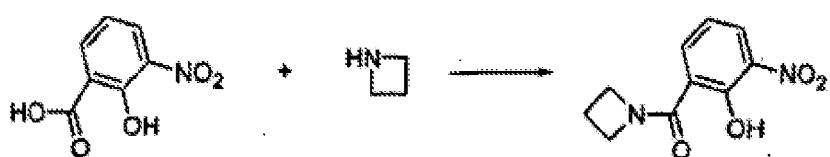
RMN de ^1H (300 MHz, CD₃OD) 2,86 (m, 7H), 3,23 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 106-107

Seguindo o processo descrito para o Exemplo 105, prepararam-se os produtos listados na Tabela adiante partindo da amina do Exemplo Preparativo indicado e de ácido 3-nitrossalicílico.

Exemplo	Anilina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) ⁺ 3. Nota
106	103		1. 91% 2. Não observado 3. No Passo 2 usou-se Ni de Raney
107	104		1. 24% 2. 360,0 3. No Passo 1 usou-se PyBrop/DIEA em DCM

EXEMPLO PREPARATIVO 108



Passo A

Dissolveu-se ácido 3-nitrossalicílico (1,0 g, 5,5 mmol) em acetato de etilo (20 mL). Adicionou-se-lhe 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (0,568 g, 2,8 mmol) e agitou-se a mistura durante cerca de 10 minutos, arrefecendo-se em seguida até 0°C. Durante este período formou-se um precipitado. Adicionou-se-lhe azetidina (0,39 mL, 5,8 mmol) e agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Em seguida arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C e filtrou-se. Lavou-se o sólido separado com acetato de etilo frio. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia em coluna (80% de EtOAc/Hex) para se obter o produto (476 mg, 39,0%).

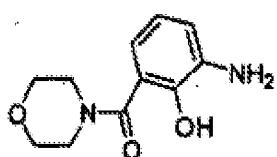
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,88 (m, 1H) ppm.

Passo B

Dissolveu-se o composto nitro do Passo A do Exemplo Preparativo 32 (0,48 g, 2,1 mmol) em metanol (25 mL) e agitou-se com Pd/C a 10% sob uma atmosfera de

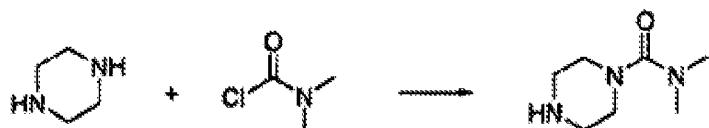
hidrogénio gasoso, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado em vazio para se obter o produto (344 mg, 90%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (m, 2H), 4,57 (s lg, 4H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 12,71 (s lg, 1H) ppm.

EXEMPLO PREPARATIVO 109



Obteve-se o produto de morfolino-amina essencialmente do mesmo modo que o descrito no Exemplo Preparativo 108 acima.

EXEMPLO PREPARATIVO 110

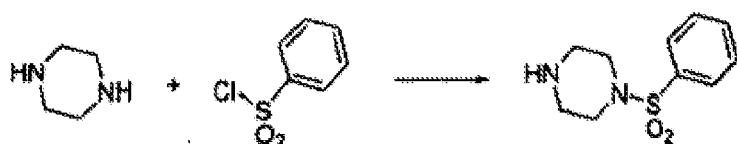


Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,057 mol) em diclorometano (100 mL). Adicionou-se gota a gota cloreto de N,N-dimetilcarbamóilo (1,0 mL, 0,011 mol) à solução, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora. Em seguida adicionou-se-lhe hidróxido de potássio 1 N (200 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa três vezes com diclorometano. Juntaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. Por fil-

tração e concentração, obteve-se o produto, sem purificação adicional, sob a forma de um óleo (1,16 g, 13%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 1,95 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,86 (m, 4H), 3,20 (m, 4H). MS: calculada: 157,12, determinada: 158,1.

EXEMPLO PREPARATIVO 111



Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,057 mol) em HCl 1 N (100 mL). Adicionou-se gota a gota a esta solução, à temperatura ambiente, cloreto de fenilsulfônico (1,45 mL, 0,011 mol) em acetonitrilo (25 mL). Agitou-se a mistura reacional durante 30 minutos. Em seguida extraiu-se a mistura reacional por duas vezes com acetato de etilo. Tornou-se a solução básica adicionando-lhe hidróxido de potássio 1 N e extraiu-se por três vezes com diclorometano. Misturaram-se as frases em diclorometano e secou-se sobre sulfato de magnésio. Por filtração e concentração obteve-se o produto, sem purificação adicional, sob a forma de um sólido (1,22 g, 9,4%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).

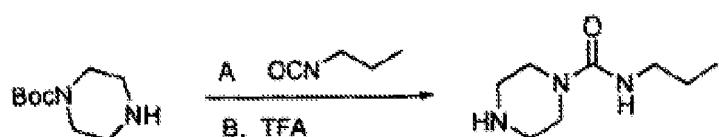
MS: calculada: 226,08, determinada: 227,1.

EXEMPLO PREPARATIVO 112

Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,057 mol) em HCl 1 N (100 mL). Adicionou-se gota a gota a esta solução, à temperatura ambiente, cloreto de metanossulfônico (0,85 mL, 0,011 mol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se-lhe hidróxido de potássio 1 N (200 mL) e extraiu-se por três vezes com diclorometano. Misturaram-se as frases em diclorometano e secou-se sobre sulfato de sódio. Por filtração e concentração obteve-se o produto, sem purificação adicional, sob a forma de um sólido (1,07 g, 11 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 1,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

MS: calculada: 164,06, determinada: 165,1.

EXEMPLO PREPARATIVO 113

Passo A

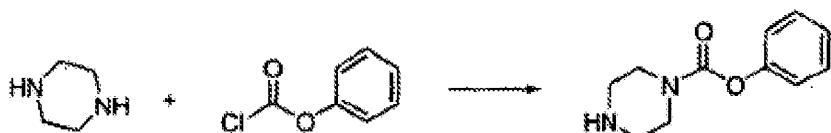
Dissolveu-se Boc-Piperazina (3,0 g, 0,0161 mol) em diclorometano (100 mL). Adicionou-se isocianato de propilo (1,51 mL, 0,0161 mol) à solução, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro. Em seguida diluiu-se a mistura reaccional com hidróxido de potássio 1 N (200 mL) e extraiu-se seis vezes com diclorometano. Misturaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de magnésio. Por filtração e concentração obteve-se o produto sob a forma de um sólido.

Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A acima numa mistura de ácido trifluoroacético a 30 % em diclorometano, e agitou-se de um dia para o outro. Em seguida diluiu-se a mistura reaccional com hidróxido de potássio 1 N (200 mL) e extraiu-se seis vezes com diclorometano. Misturaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. Por filtração e concentração obteve-se o produto sob a forma de um sólido (1,37 g, 50%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 0,92 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 4,61 (s lg, 1H).

MS: calculada: 171,14, determinada: 172,0.

EXEMPLO PREPARATIVO 114

Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,0569 mol) em HCl 1 N (70 mL). Adicionou-se gota a gota, uma solução de cloroformato de fenilo (1,43 mL, 0,0114 mol) em acetoni-trilo (25 mL) à solução, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Em seguida extraiu-se a mistura reaccional por duas vezes com acetato de etilo. Tornou-se então básica a solução, com hidróxido de potássio 1 N, e extraiu-se por três vezes com diclorometano. Misturaram-se as fases em diclorometano e secou-se sobre sulfato de magnésio. Por filtração e concentração obteve-se o produto, sem purificação adicional, sob a forma de um sólido (2,12 g, 18%).

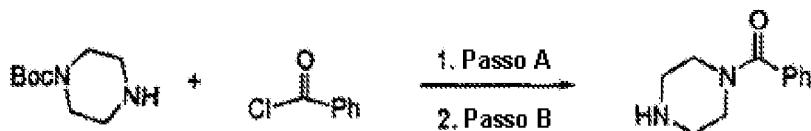
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 1,78 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,11 (2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 2H).

MS: calculada: 206,24, determinada: 207,1.

EXEMPLOS PREPARATIVOS 115-117

Seguindo o processo descrito para o Exemplo 112, prepararam-se os produtos listados na Tabela adiante a partir dos cloroformatos disponíveis comercialmente que se listam, e de piperazina.

Exemplo	Cloroformato	Produto	1. Rendimento (%) 2. $(M+1)^+$
115			1. 54% 2. 14,9
116			1. 17% 2. 173,0
117			1. 69% 2. 173,0

EXEMPLO PREPARATIVO 118Passo A

Dissolveu-se Boc-piperazina (3,01 g, 0,0161 mol) em diclorometano (100 mL) em conjunto com di-isopropil- etilamina (5,61 mL, 0,0322 mol). Adicionou-se à solução gota a gota cloreto de benzoílo (1,87 mL, 0,0161 mol), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante diversas horas. Em seguida concentrhou-se a mistura reaccional e purificou-se o produto por cromatografia em coluna (10% de MeOH/DCM). Isolou-se o produto protegido com Boc sob a forma de um sólido (5,21 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 3,45 (m, 8H), 7,41 (m, 5H).

MS: calculada: 290,16, determinada: 290.8.

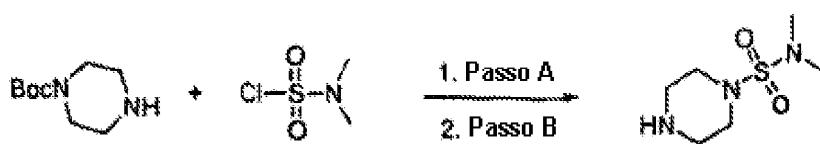
Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A acima numa solução de ácido trifluoroacético a 50% em diclorometano e agitou-se de um dia para o outro. Em seguida diluiu-se a mistura reaccional com hidróxido de potássio 1 N (200 mL) e separou-se a fase orgânica. Extraiu-se então a fase aquosa por três vezes com diclorometano. Misturaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de magnésio. Uma filtração e uma concentração permitiram obter o produto (2,93g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 1,92 (s, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 7,39 (s, 5H).

MS: calculada: 190,11, determinada: 191.1.

EXEMPLO PREPARATIVO 119



Passo A

Dissolveu-se Boc-piperazina (3,0 g, 0,0161 mol) em diclorometano (100 mL) em conjunto com di-isopropiletilamina (3,1 mL, 0,0177 mol). Adicionou-se então gota a gota à solução cloreto de N,N'-dimetilsulfamoilo (1,73 mL, 0,0161 mol), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante várias horas. Em seguida diluiu-se a mistura reaccional com água (100 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa por seis vezes com diclorometano. Misturaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de magnésio. Uma filtração e uma concentração permitiram obter-se o produto, sem purificação adicional, sob a forma de um sólido (4,53 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 2,84 (s, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).

MS: calculada: 293,14, determinada: 294,1 (M-Boc) $^+$.

Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A acima numa solução de ácido trifluoroacético a 30% em diclorometano e agitou-se de um dia para o outro. Em seguida diluiu-se a mistura reaccional com água e com hidróxido de potássio 1 N para se tornar a fase aquosa ligeiramente básica. Extraiu-se a fase aquosa um total de sete vezes com diclorometano.

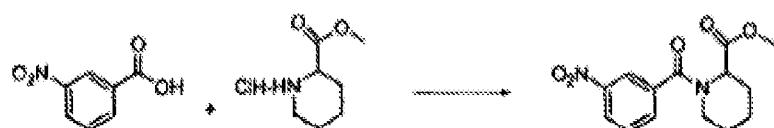
Misturaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. Uma filtração e uma concentração permitiram obter-se o produto (2,96 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 2,03 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,92 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

MS: calculada: 193,09, determinada: 194,1.

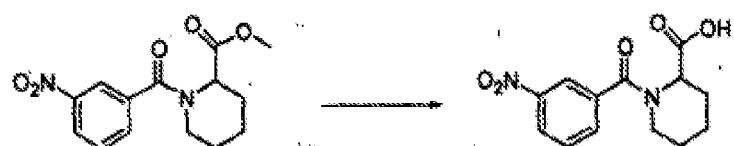
EXEMPLO PREPARATIVO 120

Passo A



Preparou-se o produto, um éster, essencialmente pelo mesmo processo que se descreveu no Passo A do Exemplo Preparativo 105, partindo de ácido 3-nitrobenzóico em vez de ácido 3-nitrossalicílico.

Passo B



Dissolveu-se o éster metílico do Passo A acima (1,79 g, 6,1 mmol) em dioxano/água (20 mL/15 mL) à

temperatura ambiente. Adicionou-se hidróxido de lítio (0,258 g, 6,2 mmol) à solução. Passadas algumas horas adicionou-se mais hidróxido de lítio (0,128 g, 3,0 mmol) e agitou-se a mistura reaccional mais uma hora. Em seguida concentrou-se a mistura reaccional, e depois retomou-se em água. Extraiu-se duas vezes com éter. Acidificou-se então a fase aquosa e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Secou-se então o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Isolou-se o produto por cromatografia em coluna (95% de EtOAc/Hex, com 0,05% de HOAc) para se obter o produto (1,66 g, 98%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,49 (m, 2H), 1,68 (m, 1 H), 1,82 (m, 2H), 2,44 (m, 1 H) 3,32 (m, 1 H), 3,58 (m, 1H), 5,57 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,32 (m, 2H), 10,04 (bs, 1H) ppm.

Passo C



Dissolveu-se o composto nitro num excesso de metanol (20 mL) e recobriu-se com uma camada de árgon. Adicionou-se paládio a 5% sobre carbono (quantidade catalítica) e ligou-se ao balão um balão de hidrogénio. Purgou-se a atmosfera do sistema em vazio e substituiu-se o árgon por hidrogénio. Repetiu-se este passo um total de

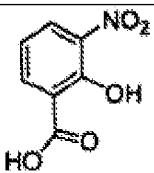
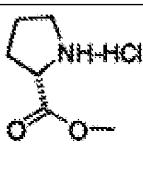
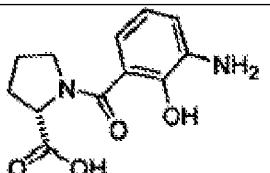
três vezes. Agitou-se a mistura reaccional em atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. Em seguida removeu-se o balão de hidrogénio e filtrou-se a solução através de celite seguindo-se diversas lavagens com metanol. Concentrou-se o filtrado e secou-se numa linha de vácuo para se obter a anilina pretendida como produto (1,33 g, 90%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (m, 1H) 3,18 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,12 (s lg, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 (m, 1H) ppm.

Espectro de Massa, calculado : 248, determinado: 249,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

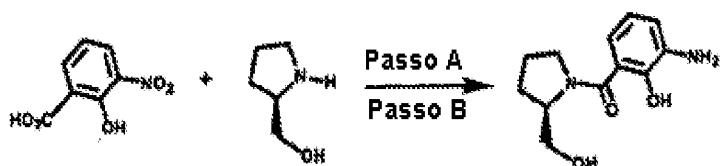
EXEMPLOS PREPARATIVOS 121-123

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 120, mas partindo das aminas e ácidos benzóicos disponíveis no comércio que se indicam, obtiveram-se os produtos intermediários que se listam na tabela adiante.

Exº.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. ($\text{M}+1$) $^+$ 3. Nota
121				1. 21% 2. 251

(continuação)

Exº.	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) ⁺ 3. Nota
122				1. 21% 2. 265,0 3. Saltou-se o Passo B
123				1. 15% 2. 264,0 3. Saltou-se o Passo B

EXEMPLO PREPARATIVO 124Passo A

Misturaram-se ácido 3-nitrossalicílico (500 mg, 2,7 mmol), 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) (563 mg) e acetato de etilo (10 mL), e agitou-se durante 10 minutos. Adicionou-se-lhes (*R*)-(*-*)-2-pirrolidinametanol (0,27 mL) e agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Separou-se o sólido por filtração e concentrou-se o filtrado purificando-se directamente, ou lavou-se com NaOH 1 N. Acidificou-se a fase aquosa e extraiu-se com EtOAc. Acidificou-se a fase orgânica resultante e secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Uma purificação do resíduo por cromatografia prepa-

rativa sobre placas (silicagel, 5% de MeOH em CH₂Cl₂ saturado com AcOH) permitiu obter o composto pretendido (338 mg, 46%, MH⁺ = 267).

Passo B

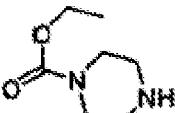
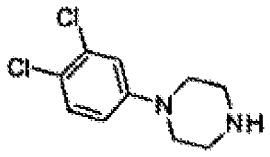
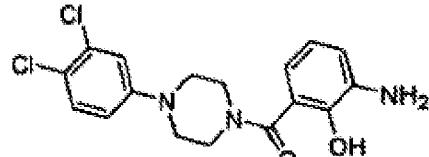
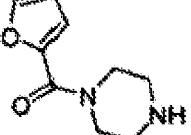
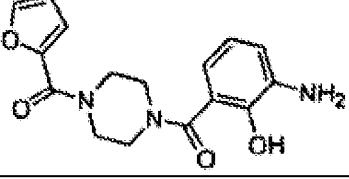
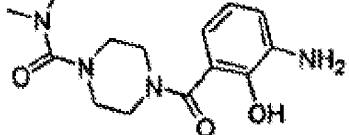
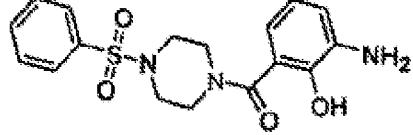
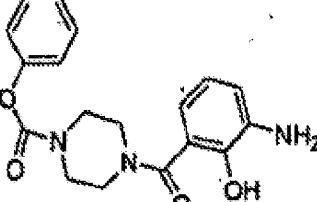
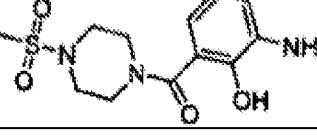
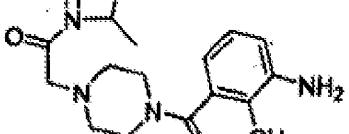
Agitou-se o produto do Passo A acima com Pd/C a 10% sob uma atmosfera de hidrogénio, de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado em vazio, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna (silicagel, 4% de MeOH/CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH) para se obter o produto (129 mg, 43%, MH⁺=237).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 125-145

Seguindo o processo descrito para o Exemplo Preparativo 124, mas partindo de aminas comercialmente disponíveis ou da amina do Exemplo Preparativo indicado e de ácido 3-nitrossalicílico, obtiveram-se os produtos listados na tabela adiante.

Ex°.	Amina Dispon. Co- merc./do Ex° Prep°.	Produto	1. Rendim. (%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37% 2. 298,1
126			1. 31% 2. 310,1

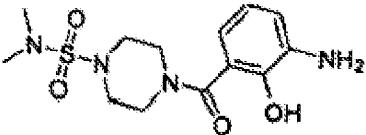
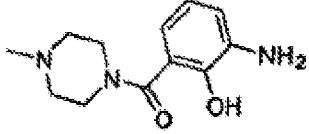
(continuação)

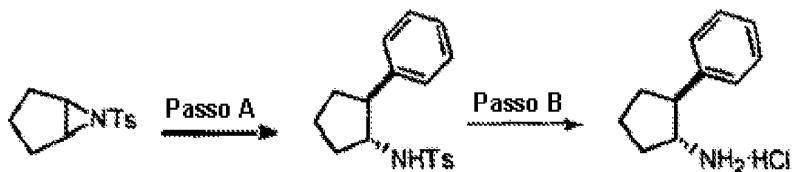
Ex°.	Amina Dispon. Co- merc./do Ex° Prep°.	Produto	1. Rendim. (%) 2. (M+1) ⁺
127			1. 68% 2. 294,1
128			1. 54% 2. 365,9
129			1. 45% 2. 316,1
130	110		1. 59% 2. 293,1
131	111		1. 32% 2. 362,2
132	114		1. 36% 2. 342,0
133	112		1. 65% 2. 300,0
134			1. 48% 2. 321,1

(continuação)

Ex°. Amina Dispon. Co- merc./do Ex° Prep°.	Produto	1. Rendim. (%) 2. (M+1) ⁺	
135		1. 50% 2. 300,1	
136		1. 56% 2. 299,2	
137	115		1. 79% 2. 280,1
138	116		1. 64% 2. 307,1
139		1. 73% 2. 304,2	
140		1. 34% 2. 264,0	
141	117		1. 40% 2. 307,1
142	113		1. 91% 2. 307,1
143	118		1. 9,0% 2. 326,0

(continuação)

Exº.	Amina Dispon. Co- merc./do Exº Prepº.	Produto	1. Rendim. (%) 2. (M+1) ⁺
144	119		1. 42% 2. 329,0
145			1. 6,5% 2. 236,1

EXEMPLO PREPARATIVO 146Passo A

A uma solução de tosilaziridina [J. Am. Chem. Soc. 1998, **120**, 6844-6845] (0,5 g, 2,1 mmol) e Cu(acac)₂ (55 mg, 0,21 mmol) em THF (5 mL), a 0°C, adicionou-se gota a gota φ-MgBr (3,5 mL, 3,0 M em THF) diluído THF (8 mL), ao longo de 20 minutos. Deixou-se a solução resultante aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e agitou-se durante 12 horas. Adicionou-se-lhe uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se a mistura com Et₂O (3 x 15 mL). Juntaram-se as fases orgânicas, lavou-se com salmoura (1 x 10 mL), secou-se (MgSO₄) e concentrou-se sob pressão reduzida.

Purificou-se o resíduo por CCF preparativa eluindo com hexano/EtOAc a 4:1 para se obterem 0,57 g (rendimento de 86%) de um sólido. Utilizou-se a tosilamina purificada directamente no passo seguinte.

Passo B

Adicionou-se a uma solução da tosilamina (0,55 g, 1,75 mmol) em NH₃ (20 mL) a -78°C, sódio (0,40 g, 17,4 mmol). Agitou-se a solução resultante a -78°C durante 2 horas e em seguida tratou-se a mistura com NH₄Cl sólido e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Depois de o NH₃ se ter evaporado, retomou-se a mistura em água (10 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Misturaram-se as fases orgânicas, secou-se (Na₂SO₄), e concentrhou-se sob pressão reduzida até a um volume de ~20 mL. Adicionou-se-lhe HCl 4 N em dioxano (5 mL) e agitou-se a mistura durante 5 minutos. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e recristalizou-se o resíduo resultante a partir de EtOH/Et₂O para se obterem 0,30 g (87%) de um sólido.

EXEMPLOS PREPARATIVOS 147-156.10

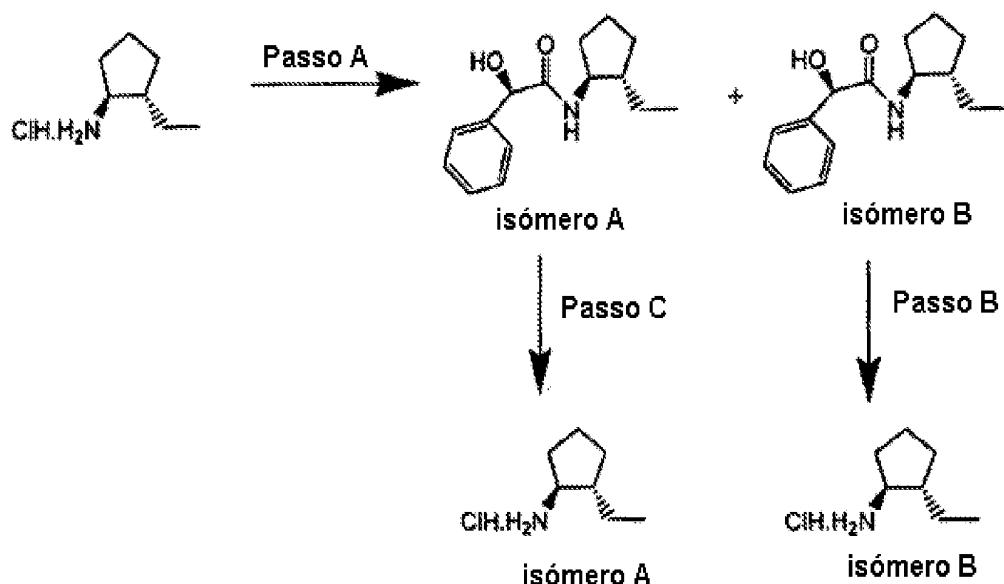
Segundo o processo descrito no Exemplo Preparativo 146, mas partindo das tosilaziridinas necessárias e

dos reagentes de Grignard listados na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos os cloridratos de amina racêmicos listados na Tabela.

Exº Prep.	Tosil aziridina	Reagente de Grignard	Cloridrato de amina	1. Rendimento (%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%
151		BnMgCl		1. 61%
152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%

(continuação)

Exº Prep.	Tosil aziridina	Reagente de Grignard	Cloridrato de amina	1. Rendimento (%)
156.1				1. 52%
156.2				1. 49%
156.3				1. 61%
156.4				1. 57%
156.5				1. 64%
156.6				1. 64%
156.7				1. 45%
156.8				1. 23%
156.9				1. 40%
156.10				1. 15%

EXEMPLO PREPARATIVO 156.11Passo A

Adicionou-se a uma solução da amina do Exemplo Preparativo 148 (118 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL), trietilamina (120 μL), Ácido R-Mandélico (164 mg), DCC (213 mg) e DMAP (8,8 mg) e deixou-se agitar durante 40 horas. Diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ e lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de amónio, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio. Purificou-se o material em bruto por cromatografia preparativa sobre placas (Hex/EtOAc a 4:1) para se obterem ambos os isómeros (A, 86 mg, 45%) (B, 90 mg, 48%).

Passo B

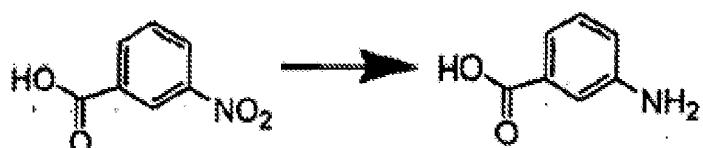
Adicionou-se, ao isómero B (90 mg) do passo acima em dioxano (5 mL), H₂SO₄ 6 M (5 mL). Aqueceu-se a mistura

reaccional a 80°C ao longo do fim-de-semana. Adicionou-se NaOH 2 M para tornar básico o meio reaccional e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase etérea com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio. Agitou-se o resíduo em HCl 4 N em dioxano, durante 30 minutos, concentrou-se em vazio e recristalizou-se de EtOH/éter para se obterem 55 mg do produto (98%).

Passo C

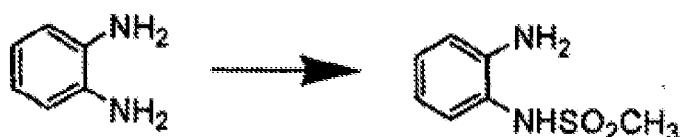
Fez-se reagir o isómero A (86 mg) pelo processo descrito no passo B acima, para se obter o sal de amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.12



Reduziu-se o composto nitro acima pelo processo do Passo B do Exemplo Preparativo 2.

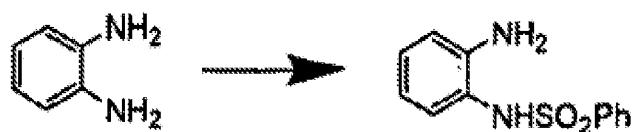
EXEMPLO PREPARATIVO 156.13



Adicionou-se a uma solução de 1,2-fenilenodiamina (1,5 g) em CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C, TEA (2,91 mL), e em

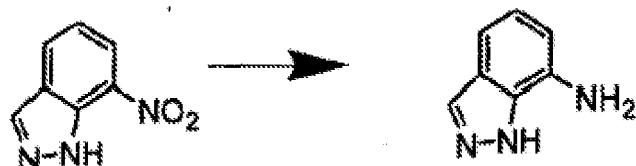
seguida fez-se uma adição gota a gota de MeSO_2Cl (1,07 mL). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e sob agitação de um dia para o outro. Adicionou-se HCl 1 M e separaram-se as fases. Ajustou-se a fase aquosa a $\text{pH}=11$ adicionando-lhe NaOH sólido, extraiu-se com CH_2Cl_2 . Neutralizou-se então a fase aquosa básica com HCl 3 N e extraiu-se com CH_2Cl_2 , secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 1,8 g do produto (71%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.14

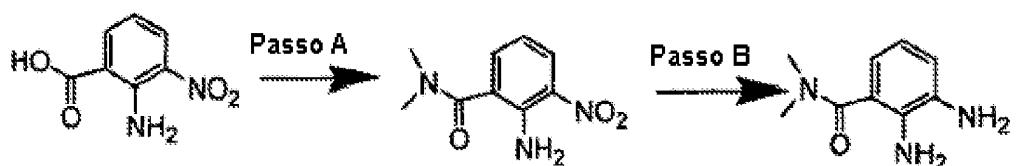


Preparou-se o composto acima utilizando o processo descrito no Exemplo Preparativo 156.13, mas partindo de $\phi\text{SO}_2\text{Cl}$.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.15



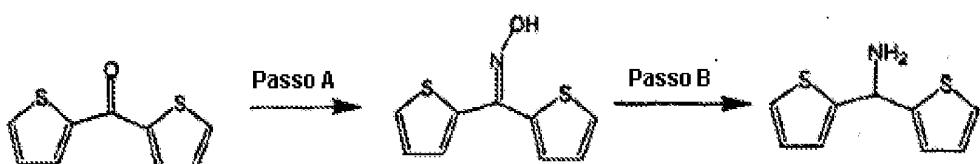
Reduziu-se o composto nitro seguindo um procedimento semelhante ao do Passo B do Exemplo Preparativo 2.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.16Passo A

Fez-se reagir o ácido acima (410 mg) já conhecido (J. Med. Chem. 1996, **34**, 4654) de acordo com o processo descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 2, para se obterem 380 mg de um óleo (80%).

Passo B

Fez-se reagir a amida (200 mg) do passo acima, de acordo com o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 2, para se obterem 170 mg de um óleo (100%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.17Passo A

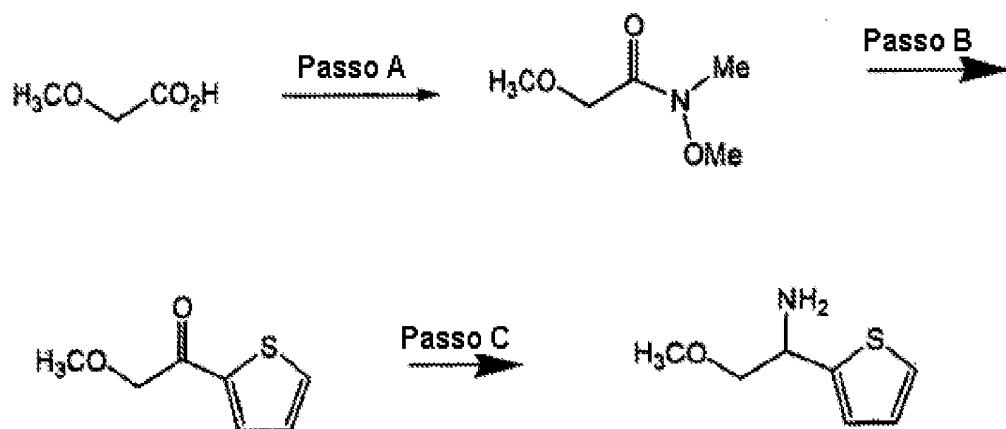
Adicionou-se a uma solução da cetona (500 mg) em EtOH/água (a 3:1 1,4 mL) à temperatura ambiente cloridrato de hidroxilamina (214 mg) e em seguida NaOH para se obter uma mistura heterogénea. Como a reacção não se completou

adicionou-se outro equivalente de cloridrato de hidroxilamina e aqueceu-se ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C e tratou-se com HCl 3 N e extraiu-se com CH₂Cl₂, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 500 mg do produto (92%).

Passo B

Adicionou-se a uma solução da oxima (300 mg) em THF a 0°C, LiAlH₄ (266 mg), em porções. Agitou-se a mistura heterogénea à temperatura ambiente durante 14 horas e depois aqueceu-se ao refluxo durante 8 horas. Arrefeceu-se a solução até 0°C e adicionou-se-lhe água, NaOH 2 M, água e éter. Filtrou-se a mistura através de uma almofada de celite. Tratou-se o filtrado com HCl 3 N. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C, tornou-se básica por adição de pastilhas de NaOH e extraiu-se com éter. Secou-se a fase etérea sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter o produto (143 mg, 69%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.18



Passo A

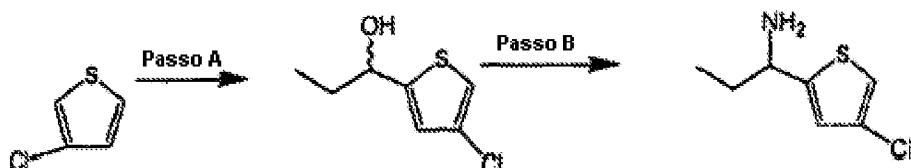
Tratou-se ácido metoxiacético (14 mL) em CH₂Cl₂ (120 mL) e arrefecido num banho de água gelada, com DMF (0,9 mL) e cloreto de oxalilo (21 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrou-se a mistura em vazio e voltou a dissolver-se em CH₂Cl₂ (120 mL). Adicionou-se-lhe N-metil-N-metoxilamina (20 g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Por filtração e concentração em vazio obteve-se a amida pretendida (21 g, 89%).

Passo B

Adicionou-se a uma solução da amida acima (260 mg) em THF (5 mL) a -78°C, uma solução de 2-tienil-lítio (1 M em THF, 2,15 mL). Agitou-se a solução durante 2 horas a -78°C e aqueceu-se até -20°C durante mais 2 horas. Terminou-se a reacção adicionando solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com CH₂Cl₂, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 250 mg do produto (82%).

Passo C

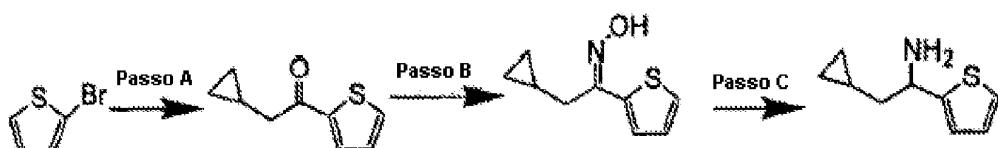
Fez-se reagir a cetona do passo acima (250 mg) pelo processo descrito nos Passos A e B do Exemplo Preparativo 156.17 , para se obterem 176 mg da amina (79%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.19Passo A

Adicionou-se n-BuLi (2,5 M em hexano, 5 mL) a uma solução de 3-clorotiofeno (1,16 mL) em éter (20 mL) a -10°C. Em seguida agitou-se a solução a -10°C durante 20 minutos, e adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de propionaldeído (0,82 mL) em éter (20 mL), e deixou-se aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Terminou-se a reacção adicionando solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com CH₂Cl₂, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 1,37 g do produto (62%).

Passo B

Fez-se reagir o álcool do Passo A acima pelos processos descritos nos Passos B e C do Exemplo Preparativo 75.75, para se obter a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.20

Passo A

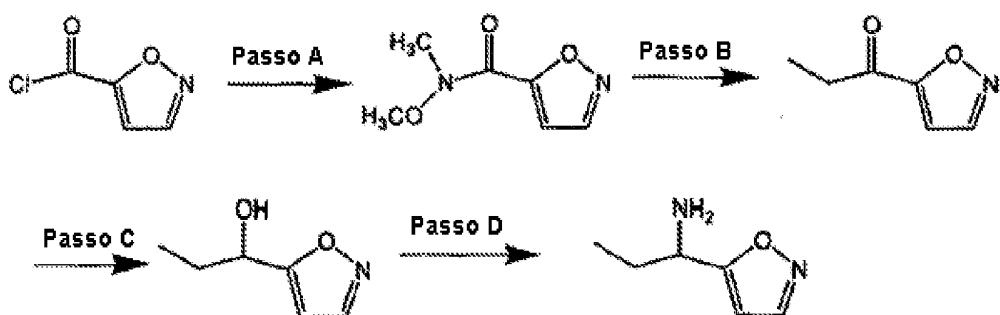
Adicionou-se gota a gota ao longo de 20 minutos, uma solução de 2-bromotiofeno (1,45 mL) em THF (10 mL) a uma solução de magnésio metálico (360 mg) em THF (15 mL) a 0°C. Aqueceu-se a solução à temperatura ambiente durante 3 horas, voltou a arrefecer-se a 0°C adicionando-lhe gota a gota por intermédio de uma seringa uma solução de ciclopropilacetonitrilo (1 g) em éter (30 mL), e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitar de um dia para o outro. Adicionou-se-lhe HCl 3 M e lavou-se com CH₂Cl₂. Tornou-se básica a fase aquosa com pastilhas de NaOH e extraiu-se com éter, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 625 mg do produto (68%).

Passo B

Fez-se reagir a cetona pelo processo descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 156.17 para se obter a oxima.

Passo C

Fez-se reagir a oxima do passo acima pelo processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 156.17 para se obter a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.21Passo A

Adicionou-se a uma solução de $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \bullet \text{HCl}$ (780 mg) e cloreto de acilo (1 g) em CH_2Cl_2 a 0°C , piridina seca (1,35 mL), para se obter uma mistura heterogénea. Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se-lhe HCl 1 M e separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obter 1 g do produto (85%).

Passo B

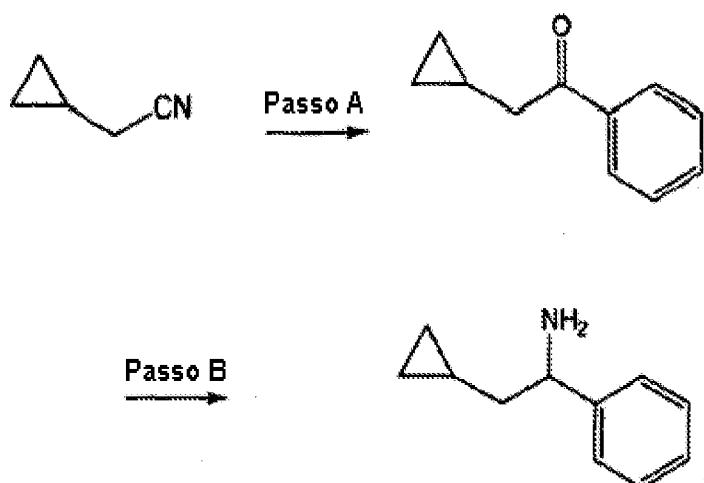
Adicionou-se gota a gota, a uma solução de EtI (614 μL) em éter (5 mL) a -78°C , t-BuLi (1,7 M em pentano, 9 mL). Aqueceu-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora, arrefeceu-se a -78°C e adicionou-se-lhe a amida do Passo A (1 g) em THF (4 mL), deixando-se aquecer até 0°C , temperatura que se manteve durante 2 horas. Adicionou-se-lhe HCl 1 M e extraiu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 500 mg do produto (63%).

Passo C

Adicionou-se em porções, a uma solução da cetona (800 mg) em THF/água (10:1, 20 mL) a 0°C boro-hidreto de sódio (363 mg). Agitou-se a solução durante 2 horas a 0°C. Concentrou-se a mistura em vazio, dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂, lavou-se com NaOH 1 N e com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 560 mg do produto (69%).

Passo D

Fez-se reagir o álcool do passo acima pelo processo descrito nos Passos B e C do Exemplo Preparativo 75.75, para se obter a amina (176 mg, 59%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.22

Passo A

Tratou-se ciclopropilacetonitrilo (12 mmol) em Et₂O (50 mL) a 0°C com φMgBr (14 mmol) e agitou-se a mistura durante 2 horas a 0°C, e depois à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se-lhe ácido clorídrico (3 M), e depois de se agitar durante mais 12 horas, extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter a cetona pretendida (1,34 g, 70%).

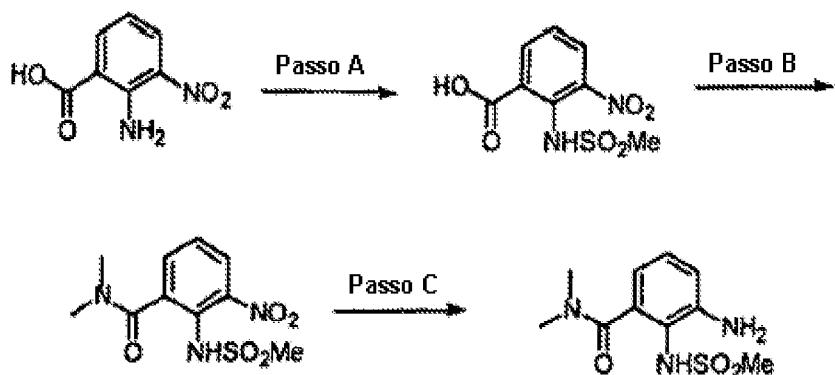
Passo B

Seguindo os processos descritos nos Passos B e C do Exemplo Preparativo 156.20, preparou-se a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.23

Preparou-se a mina acima pelos processos descritos na Publicação de Patente WO 98/11064.

EXEMPLO PREPARATIVO 157



Passo A

Pode preparar-se o produto partindo o ácido carboxílico conhecido [J. Med. Chem. 1996, **39**, 4654-4666] e submetendo-o às condições delineadas no Exemplo Preparativo 112.

Passo B

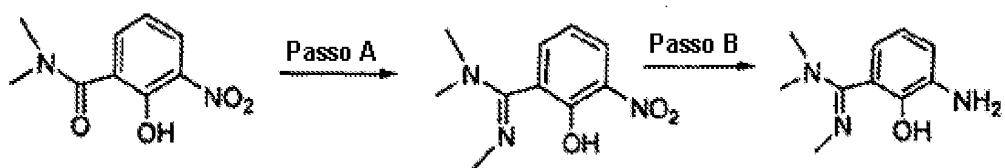
Seguindo um processo semelhante ao utilizado no Passo A do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou dimetilamina e o composto do Passo A acima, pode preparar-se o produto.

Passo C

Seguindo um processo semelhante ao utilizado no Passo B do Exemplo Preparativo 2, excepto que se utilizou o composto do Passo A acima, pode preparar-se o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 158

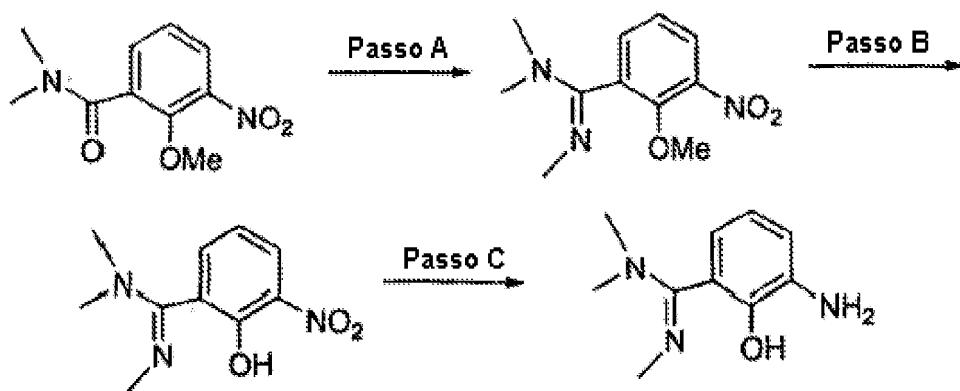
Seguindo um processo semelhante ao utilizado nos Passos A a C do Exemplo Preparativo 157, excepto que se utilizou cloreto de trifluorometilsulfônico no Passo A acima, pode preparar-se o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 500.1Passo A

Partindo da nitro-amida do Passo A do Exemplo Preparativo 13.3, pode preparar-se a estrutura de amidina seguindo um processo semelhante ao descrito em Tetrahedron Lett., 2000, **41**(11), 1677-1680.

Passo B

Partindo do produto do Passo A e o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 2, foi possível obter a amina-amidina pretendida.

EXEMPLO PREPARATIVO ALTERNATIVO 500.2Passo A

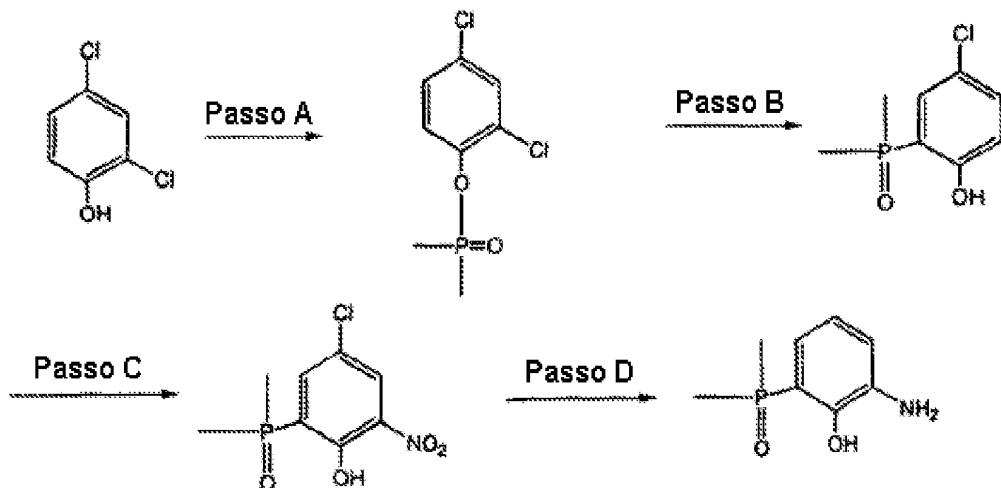
Tratando a nitro-amida do Passo B do Exemplo Preparativo 13.3 com POCl_3 e subsequentemente com MeNH_2 , de acordo com processos conhecidos na técnica, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo B

Tratando o produto do Passo A de acordo com o processo descrito no Passo E do Exemplo Preparativo 13.3, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo C

Partindo do produto do Passo B e utilizando o processo do Passo B do Exemplo Preparativo 2, foi possível obter-se o composto pretendido.

EXEMPLO PREPARATIVO 500.3Passo A

Seguindo um processo semelhante ao descrito no Zh. Obshch. Khim., **27**, 1957, 754, 757., mas partindo de 2,4-diclorofenol e de cloreto dimetilfosfínico, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo B

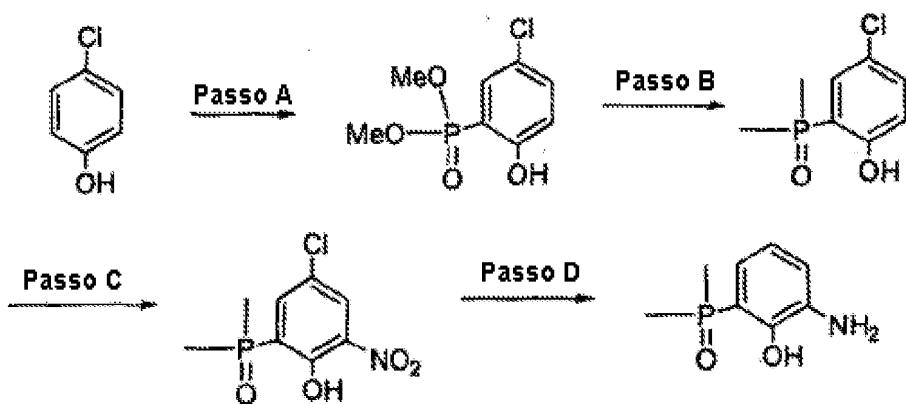
Seguindo um processo semelhante ao descrito em J. Organomet. Chem.; **317**, 1986, 11-22, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo C

Seguindo um processo semelhante ao descrito em J. Amer. Chem. Soc., **77**, 1955, 6221, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo D

Seguindo um processo semelhante ao descrito em J. Med. Chem., **27**, 1984, 654-659, foi possível obter o composto pretendido.

EXEMPLO PREPARATIVO ALTERNATIVO 500.4Passo A

Seguindo um processo semelhante ao descrito em Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.; EN; **61**, 12, 1991, 119-129, mas partindo de 4-clorofenol, foi possível obter o composto pretendido.

Passo B

Seguindo um processo semelhante ao descrito em Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.; EN; **61**, 12, 1991, 119-129, mas partindo de MeMgBr, foi possível obter o composto pretendido.

Passo C

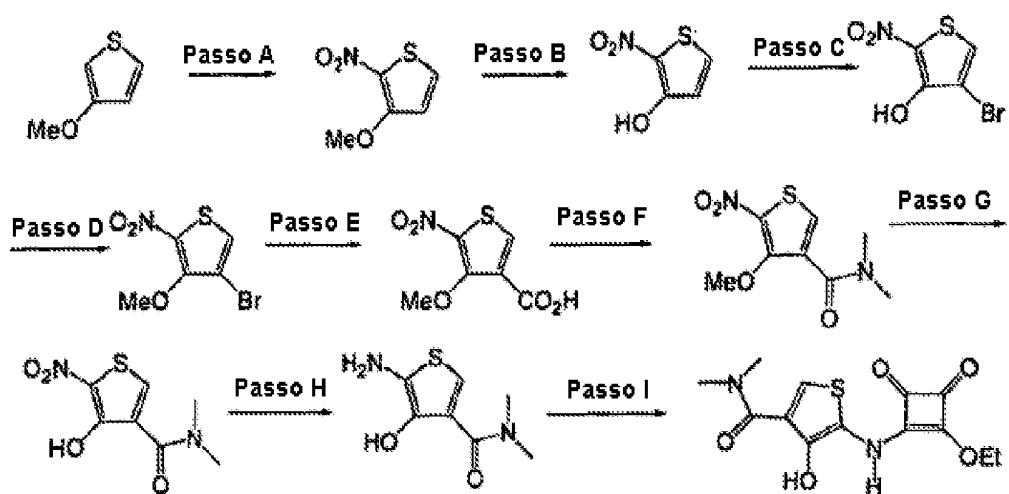
Seguindo um processo semelhante ao descrito em J. Amer. Chem. Soc., **77**, 1955, 6221, foi possível obter o composto pretendido.

Passo D

Seguindo um processo semelhante ao descrito em J. Med. Chem., **27**, 1984, 654-659, foi possível obter o composto pretendido.

EXEMPLO PREPARATIVO 500.5

Seguindo um processo semelhante ao descrito em J. Org. Chem. 1998, **63**, 2824-2828, mas partindo de CH₃CCMgBr, foi possível obter o composto pretendido.

EXEMPLO PREPARATIVO 500.6

Passo A

Seguindo o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 13.1, e partindo de 3-metoxitiofeno, foi possível obter-se o produto pretendido.

Passo B

Partindo do produto do Passo A e seguindo o processo descrito no Passo E do Exemplo Preparativo 13.19, foi possível obter-se o produto pretendido.

Passo C

Partindo do produto do Passo B e seguindo o processo descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 13.20, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo D

Partindo do produto do Passo C e seguindo o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 13.3, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo E

Tratando o produto do Passo D com n-BuLi a -78°C em THF e tratando o anião resultante com excesso de CO₂ de

acordo com um procedimento habitual na literatura, obtém-se o composto pretendido após um trabalho de isolamento em meio aquoso e ácido.

Passo F

Partindo do produto do Passo E e seguindo o processo descrito no Passo C do Exemplo Preparativo 13.19, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo G

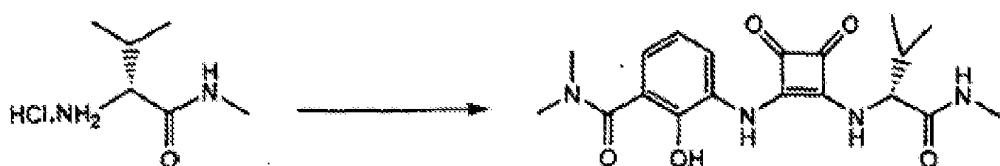
Partindo do produto do Passo F e seguindo o processo descrito no Passo E do Exemplo Preparativo 13.19, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo H

Partindo do produto do Passo G e seguindo o processo descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 13.2, foi possível obter-se o composto pretendido.

Passo I

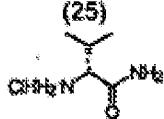
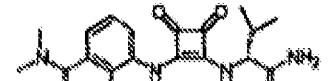
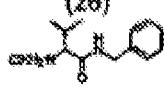
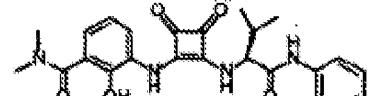
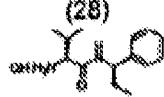
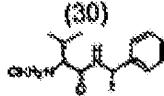
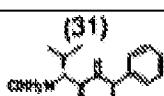
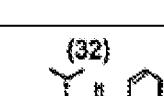
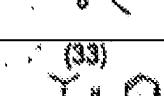
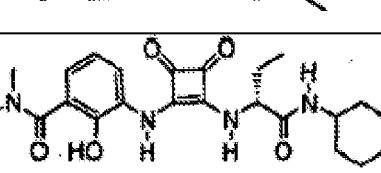
Partindo do produto do Passo H e seguindo o processo descrito no Exemplo Preparativo 19, foi possível obter-se o composto pretendido.

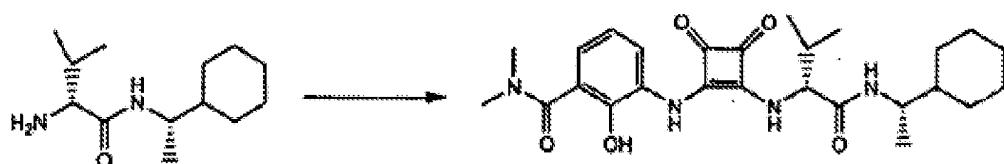
EXEMPLO 200

Adicionou-se a uma solução do sal de HCl do produto (83 mg, 0,50 mmol) do Exemplo Preparativo 24, em EtOH (3 mL) à temperatura ambiente, Et_3N (55 μL , 0,50 mmol) e agitou-se a mistura durante 10 minutos. Adicionou-se então a ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19 (100 mg, 0,33 mmol) em EtOH num só porção e agitou-se a mistura durante 12 h à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se por CCF preparativa (placas de 4 x 1000 μM) eluindo com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (a 25:1) para se obterem 116 mg (rendimento de 91 %) do produto pretendido sob a forma de um sólido [MH^+ 389,1, p.f. 241–243°C].

EXEMPLOS 201-209

Seguindo o processo descrito no Exemplo Preparativo 200 mas partindo dos cloridratos de amina dos Exemplos Preparativos 25–33 tal como se identificam, e da ciclobutenodiona intermediária do Exemplo Preparativo 19, obtiveram-se como produtos as ciclobutenodionas da Tabela adiante.

Ex°	(Ex°. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
201	(25) 		1. 89% 2. 375,1 3. 255,5-257,3
202	(26) 		1. 92% 2. 465,1 3. 149,0-152,3
203	(27) 		1. 68% 2. 451,1 3. 282-284
204	(28) 		1. 74% 2. 493,1 3. 141
205	(29) 		1. 48% 2. 479,1 3. 142
206	(30) 		1. 41% 2. 479,1 3. 142
207	(31) 		1. 59% 2. 479,1 3. 141
208	(32) 		1. 34% 2. 493,1 3. 140
209	(33) 		1. 40% 2. 493,1 3. 142
209.1	(33.1)		1. 59% 3. 143-145

EXEMPLO 209.2

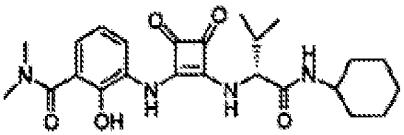
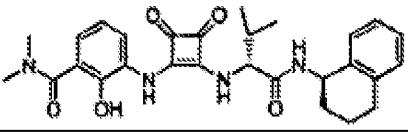
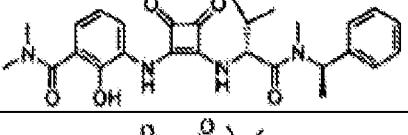
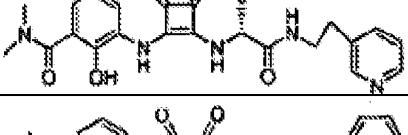
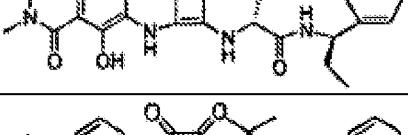
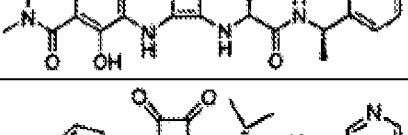
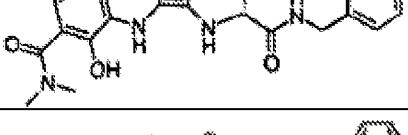
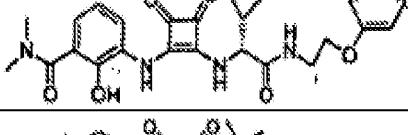
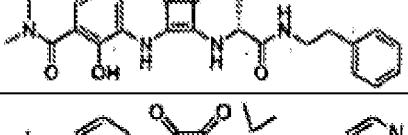
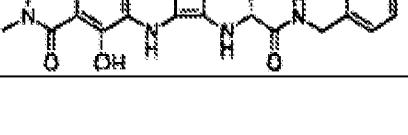
Dissolveram-se em MeOH/DIEA (2,5 mL a 5/1) o produto do Exemplo Preparativo 33.2, uma amina em bruto, e a componente de ciclobutadienona do Exemplo Preparativo 19.1 (36 mg), e irradiou-se com micro-ondas (50 W, 1 hora). Concentrou-se a mistura reaccional em vazio e purificou-se por HPLC de Gilson semi-preparativa para se obter o produto final (68%, $MH^+ = 485.2$).

EXEMPLOS 209.3-209.50

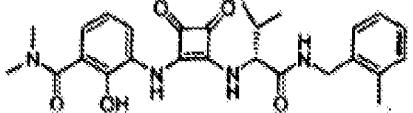
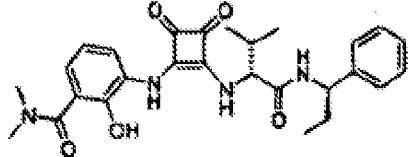
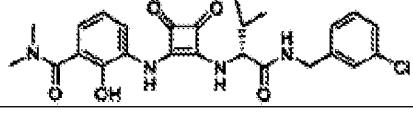
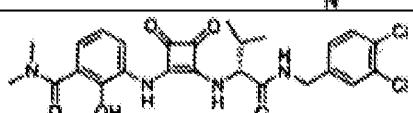
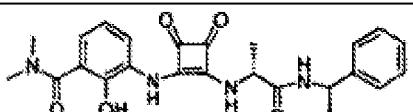
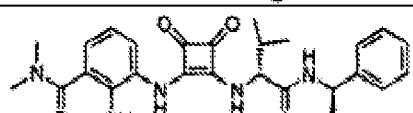
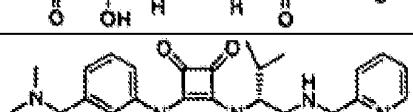
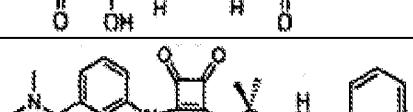
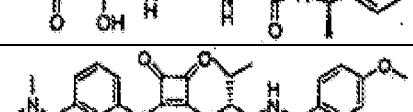
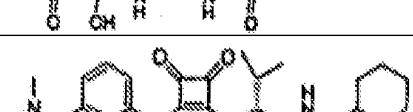
Seguindo o processo descrito no 209.2, mas utilizando as aminas preparadas nos Exemplos Preparativos indicados na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas.

Ex°	(Ex°. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
209.3	(33.3)		1. 50% 2. 541,2
209.4	(33.4)		1. 32% 2. 549,1
209.5	(33.5)		1. 65% 2. 493,1

(continuação)

Ex°	(Ex°. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
209.6	(33.6)		1. 64% 2. 491,1
209.10	(33.7)		1. 90% 2. 457,2
209.11	(33.8)		1. 35% 2. 505,0
209.12	(33.9)		1. 70% 2. 493,1
209.13	(33.10)		1. 75% 2. 480,2
209.14	(33.11)		1. 74% 2. 465,1
209.15	(33.12)		1. 62% 2. 479,1
209.16	(33.13)		1. 31% 2. 466,2
209.17	(33.14)		1. 79% 2. 495,2
209.18	(33.15)		1. 99% 2. 479,2
209.19	(33.16)		1. 47% 2. 466,2

(continuação)

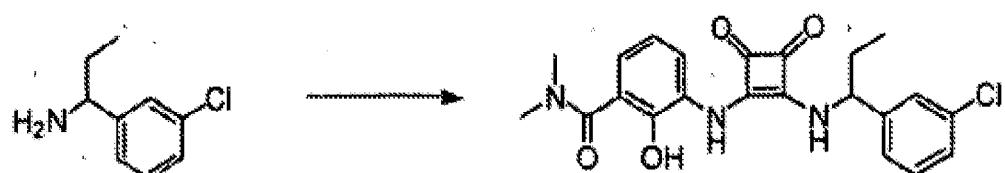
Ex°	(Ex°. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺
209.20	(33.17)		1. 72% 2. 479,1
209.21	(33.18)		1. 92% 2. 493,1
209.22	(33.19)		1. 47% 2. 499,1
209.23	(33.20)		1. 7% 2. 490,0
209.24	(33.21)		1. 15% 2. 533,1
209.25	(33.22)		1. 88% 2. 451,1
209.26	(33.23)		1. 26% 2. 523,0
209.27	(33.24)		1. 54% 2. 433,1
209.28	(33.25)		1. 59% 2. 466,2
209.29	(33.26)		1. 66% 2. 560,2
209.30	(33.27)		1. 98% 2. 495,1
209.31	(33.28)		1. 99% 2. 471,2

(continuação)

Ex°	(Ex°. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺
209.32	(33.29)		1. 99% 2. 471,2
209.33	(33.30)		1. 18% 2. 524,2
209.34	(33.31)		1. 78% 2. 479,2
209.35	(33.32)		1. 71% 2. 459,2
209.36	(33.33)		1. 5% 2. 491,0
209.37	(33.34)		1. 27% 2. 501,1
209.38	(33.35)		1. 26% 2. 533,1
209.39	(33.36)		1. 48% 2. 451,1
209.40	(33.27)		1. 99% 2. 455,1
209.41	(33.38)		1. 88% 2. 527,1
209.42	(33.39)		1. 74% 2. 485,2
209.43	(33.40)		1. 20% 2. 492,5

(continuação)

Ex°	(Ex°. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+
209.44	(33.41)		1. 68% 2. 541,1
209.45	(33.42)		1. 13% 2. 508,9
209.46	(33.43)		1. 86% 2. 479,1
209.47	(33.44)		1. 34% 2. 507,0
209.48	(33.45)		1. 56% 2. 429,1
209.49	(33.46)		1. 18% 2. 495,0
209.50	(33.47)		1. 22% 2. 501,0

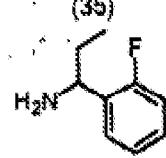
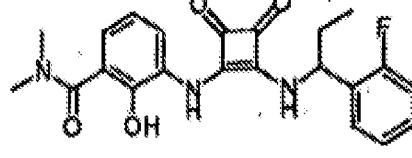
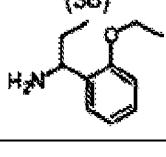
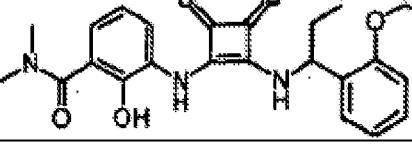
EXEMPLO 210

Adicionou-se a uma solução da amina (0,17 g, 1 mmol) do Exemplo Preparativo 34 em EtOH (3 mL), à temperatura ambiente, a ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19 (100 mg, 0,33 mmol), de uma só vez. Agitou-se a mistura

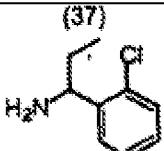
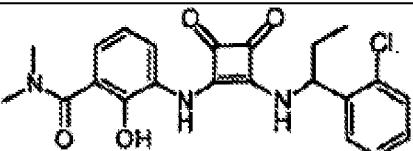
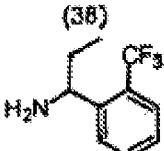
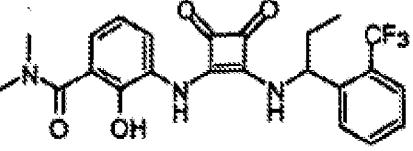
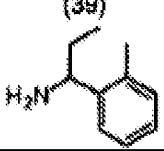
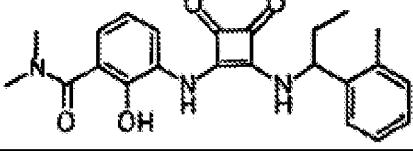
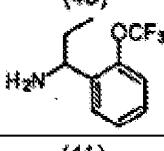
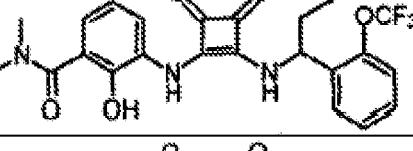
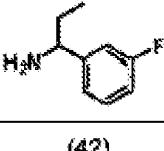
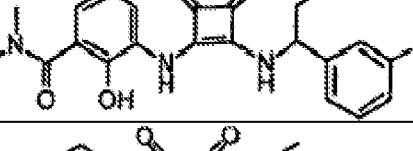
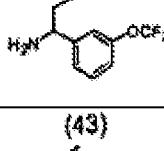
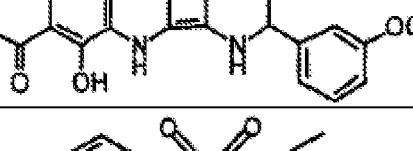
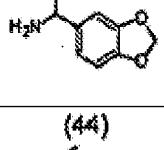
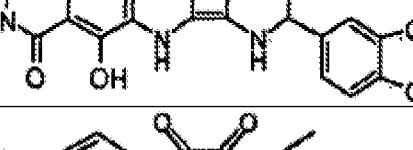
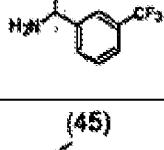
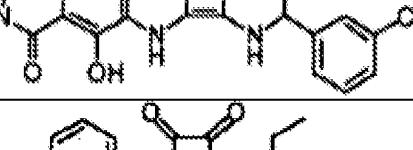
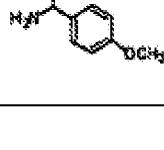
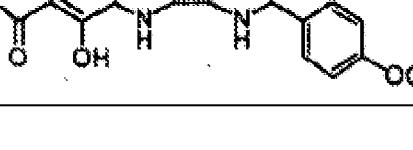
resultante durante 5 h (até que uma análise por CCF revelasse haver-se completado a reacção) e concentrou-se sob pressão reduzida. Voltou a dissolver-se o resíduo em bruto em CH_2Cl_2 (15 mL) e lavou-se sucessivamente com KH_2PO_4 a 10% (2 x 15 mL) e com salmoura (1 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o composto de acoplamento em bruto. Purificou-se o produto em bruto por CCF preparativa (placas de 4 x 1000 μM) eluindo com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (a 20:1) para se obterem 83 mg (rendimento de 59%) do produto pretendido sob a forma de um sólido.

EXEMPLOS 211-260

Seguindo o processo descrito no Exemplo 210 mas partindo da amina comercialmente disponível, ou da amina proveniente do Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante, prepararam-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas.

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%)	
			2. MH^+	3. p.f. (°C)
211	(35) 		1. 75%	
			2. 412,1	
			3. 126	
212	(36) 		1. 42%	
			2. 438,1	
			3. 106	

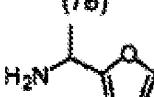
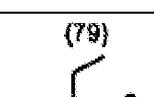
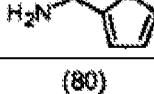
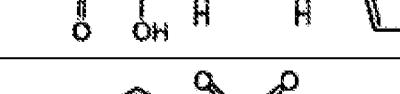
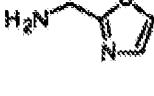
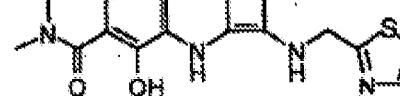
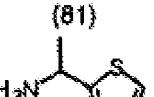
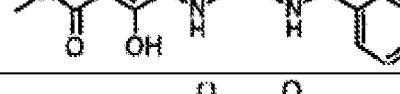
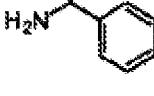
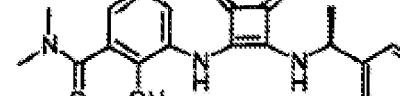
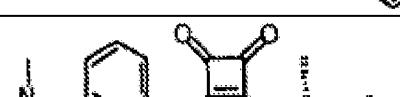
(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
213	(37) 		1. 73% 2. 428,1 3. 139
214	(38) 		1. 40% 2. 462,1 3. 160
215	(39) 		1. 52% 2. 408,1 3. 126
216	(40) 		1. 32% 2. 478,1 3. 176
217	(41) 		1. 50% 2. 412,1 3. 126
218	(42) 		1. 55% 2. 478,1 3. 110
219	(43) 		1. 67% 2. 438,1 3. 122
220	(44) 		1. 73% 2. 462,1 3. 118
221	(45) 		1. 67% 2. 424,1 3. 100

(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
222	(46)		1. 61% 2. 478,1 3. 114
223	(47)		1. 50% 2. 408,1 3. 157-159
224			1. 75% 2. 386,1 3. 110-112
225			1. 69% 2. 394,1 3. 123-125
226			1. 69% 2. 394,1 3. 123-125
227			1. 80% 2. 367,1 3. 122-125
228	(76)		1. 72% 2. 381,1 3. 133-135
229	(77)		1. 81% 2. 395,1 3. 141-143
230			1. 75% 2. 356,1 3. 103-104

(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
231	(78) 		1. 24% 2. 370,1 3. 101
232	(79) 		1. 16% 2. 384,1 3. 70
233	(80) 		1. 72% 2. 373,4 3. 104-106
234	(81) 		1. 34% 2. 387,1 3. 99
235			1. 48% 2. 380,1 3. 118-120
236			1. 72% 2. 380,1 3. 119-120
237			1. 72% 2. 398,1 3. 121-123
238			1. 44% 2. 398,1 3. 121-123
239			1. 60% 2. 394,1 3. 123-124

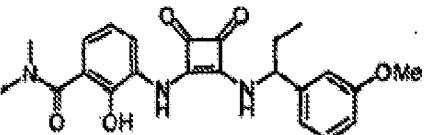
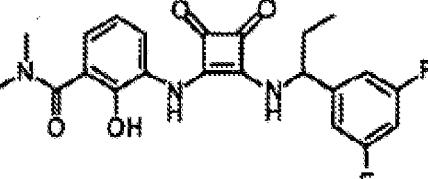
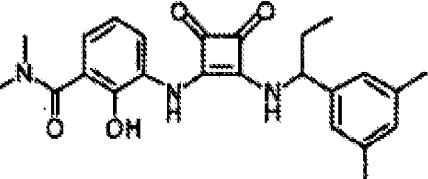
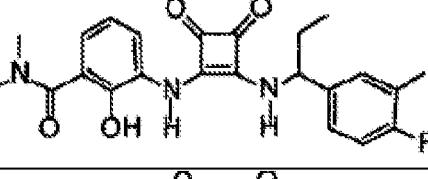
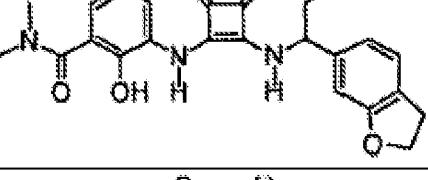
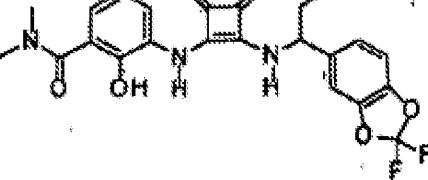
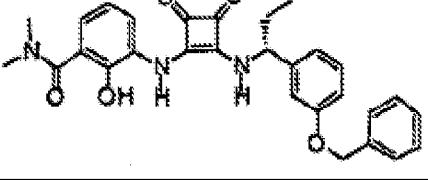
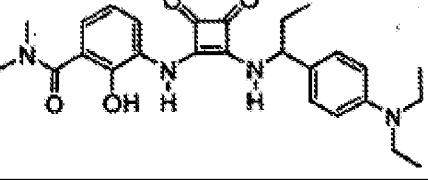
(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
240			1. 52% 2. 394,1 3. 122-124
241			1. 34% 2. 428,4 3. 157-159
242			1. 70% 2. 412,1 3. 109-110
243			1. 69% 2. 412,1 3. 110-112
244			1. 89% 2. 412,1 3. 126
245			1. 81% 2. 412,1 3. 126
246			1. 65% 2. 424,1 3. 121-124
247			1. 73% 2. 424,1 3. 122-124
248			1. 29% 2. 372,1 3. 219-221

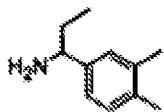
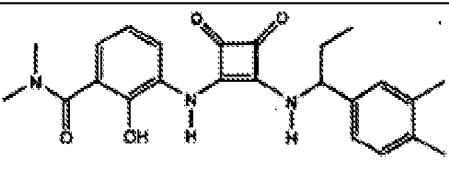
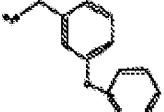
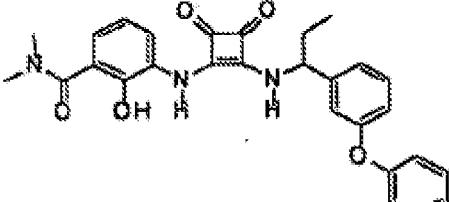
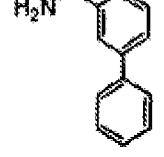
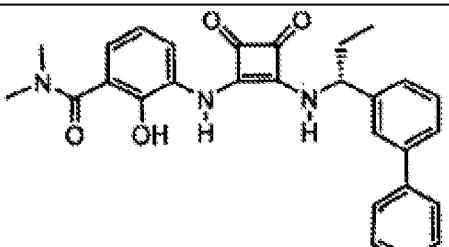
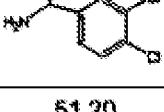
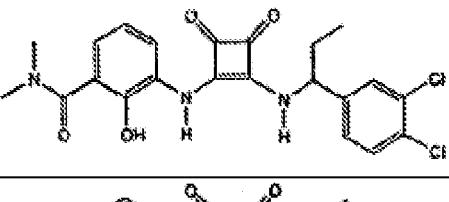
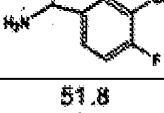
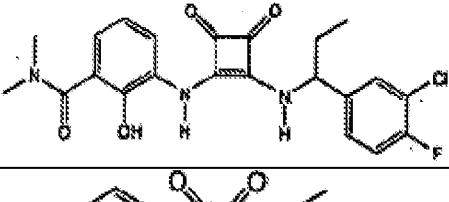
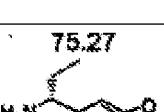
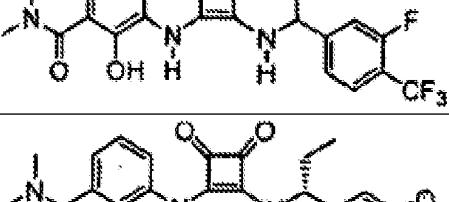
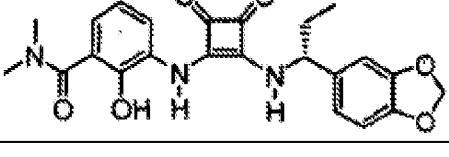
(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
249			1. 66% 2. 394,1 3. 132-135
250			1. 72% 2. 332
251			1. 74% 2. 408,1 3. 121-123
252			1. 76% 2. 408,1 3. 102-104
253			1. 72% 2. 438,1 3. 75-77
254			1. 80% 2. 392,1 3. 98-101
255			1. 72% 2. 420,1 3. 200-200,5
256			1. 75% 2. 434,1 3. 138-40
257			1. 67% 2. 410,1 3. 116-118

(continuação)

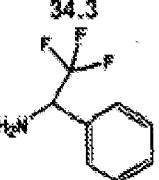
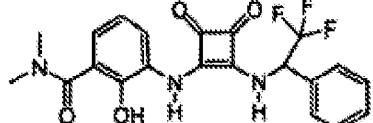
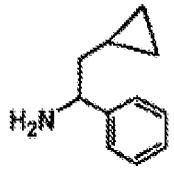
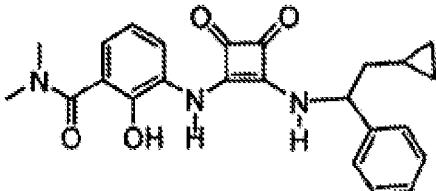
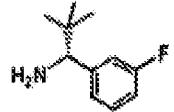
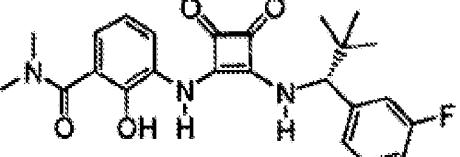
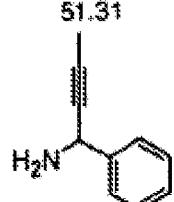
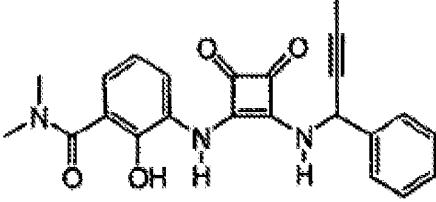
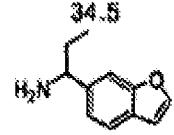
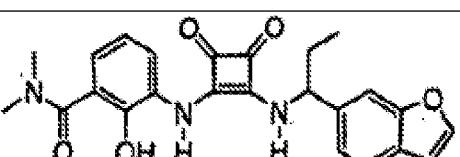
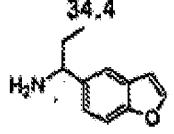
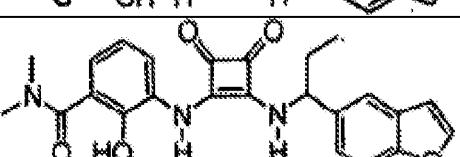
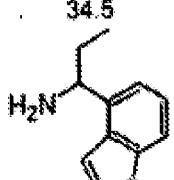
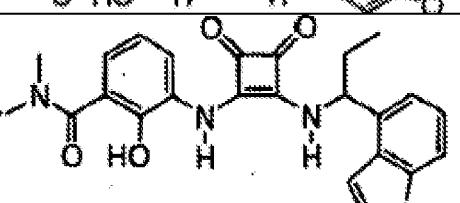
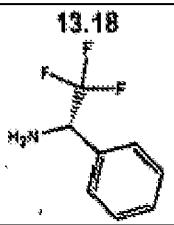
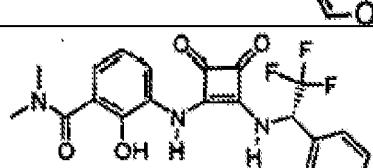
Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
258	(48)		1. 76% 2. 424,1 3. 108–110
259	(49)		1. 72% 2. 430,1 3. 125
260	(50)		1. 78% 2. 422,1 3. 127
260.1	51.5		1. 74% 2. 426,1 3. 114 Dec.
260.2	51.2		1. 85% 2. 436,1 3. 143 Dec.
260.3	51.3		1. 56% 2. 474,1 3. 121–123
260.4	75.22		1. 71% 2. 500,1 3. 97 (Dec.)
260.6	51.25		1. 61% 2. 465 3. 102–107

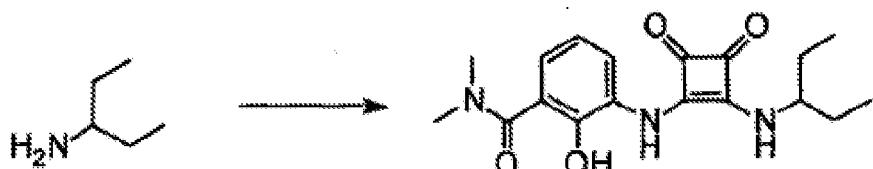
(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
260.7	51.18 		1. 78% 2. 422,1 3. 114 Dec.
260.8	51.4 		1. 35% 2. 486,1 3. 103-105
260.9	75.24 		1. 79% 2. 470 3. 110-115
260.10	51.19 		1. 62% 2. 462,1 3. 110 Dec.
260.11	51.20 		1. 61% 2. 446,1 3. 118 Dec.
260.12	51.8 		1. 58% 2. 480,1 3. 111 Dec.
260.13	75.27 		1. 87% 2. 438,1 3. 122

(continuação)

(continuação)

Ex°	(Ex° Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
260.21	34.3 		1. 35% 2. 434,1 3. 124
260.22	156.22 		1. 58% 2. 420,1 3. 107-109
260.23	75.34 		1. 69% 2. 440,1 3. 169
260.24	51.31 		1. 15% 2. 440,1 3. 103-105
260.25	34.5 		1. 92% 2. 434,1 3. 129
260.26	34.4 		1. 77% 2. 434,1 3. 133
260.27	34.5 		1. 73% 2. 434,1 3. 138
260.28	13.18 		1. 37% 2. 434,1 3. 133

EXEMPLO 261

A uma solução da amina (77 µL, 0,66 mmol) em EtOH (3 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se o produto do Exemplo Preparativo 19 (100 mg, 0,33 mmol) de uma só vez. Agitou-se a mistura resultante durante 5 h (até que uma análise por CCF revelasse ter-se completado a reacção) e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em bruto em CH₂Cl₂ (15 mL) e lavou-se sequencialmente com KH₂PO₄ a 10% (2 x 15 mL) e com salmoura (1 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o composto de adição em bruto. Purificou-se o produto em bruto por CCF preparativa (placas 4 x 1000 µM) eluindo com CH₂Cl₂/MeOH (a 20:1) para se obterem 82 mg (rendimento de 72%) do produto pretendido sob a forma de um sólido. (p.f. 126,0-128,0°C, MH⁺ 346).

EXEMPLOS 262-360.108

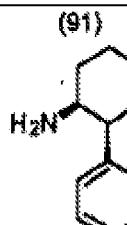
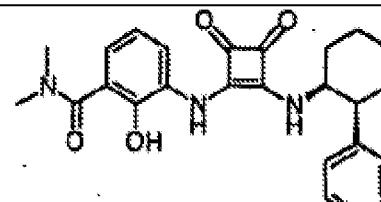
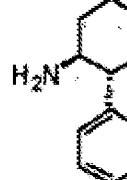
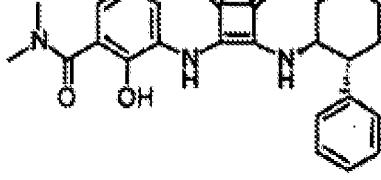
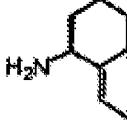
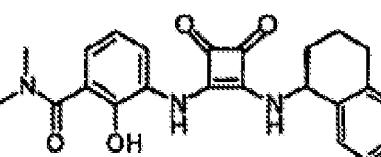
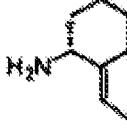
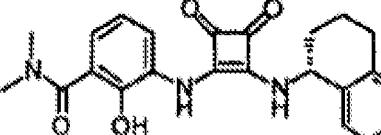
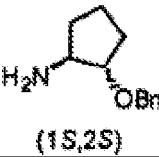
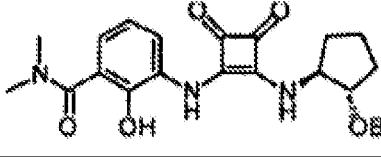
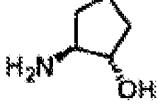
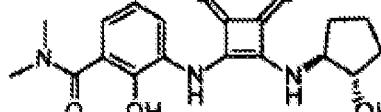
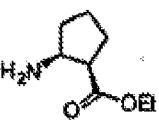
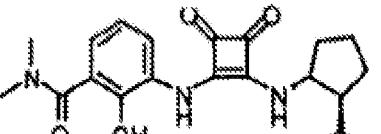
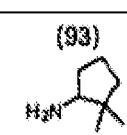
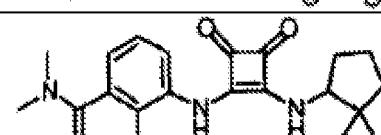
Seguindo o processo descrito no Exemplo 261 mas partindo das aminas disponíveis no comércio ou da amina preparada no Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante, prepararam-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas.

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
262			1. 74% 2. 330,1 3. 112-115
263			1. 64% 2. 344,1 3. 120-122
264			1. 72% 2. 358,4 3. 129-132
265			1. 76% 2. 372,1 3. 141-143
266			1. 57% 2. 372,1 3. 102
267			1. 65% 2. 386,1 3. 146
268			1. 65% 2. 464,1 3. 110-112
269			1. 85% 2. 464,1 3. 111-113
270			1. 49% 2. 374,1 3. 146

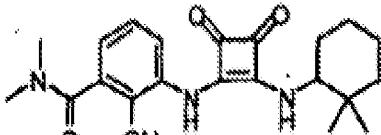
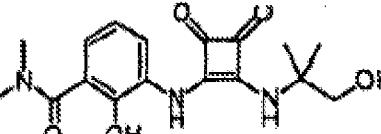
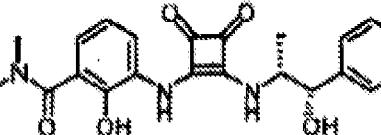
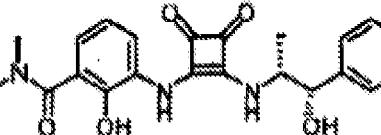
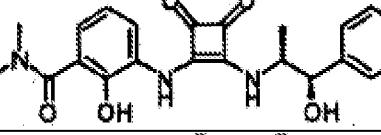
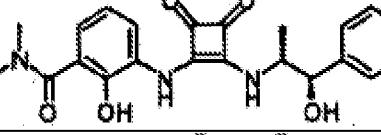
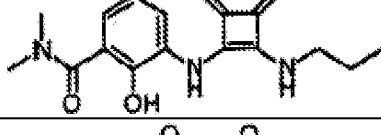
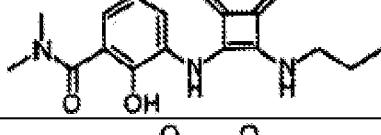
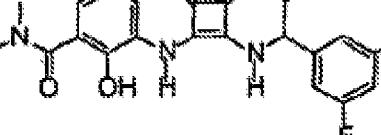
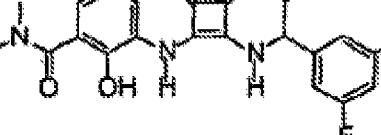
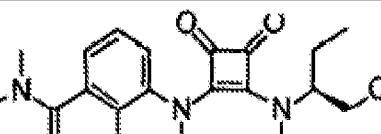
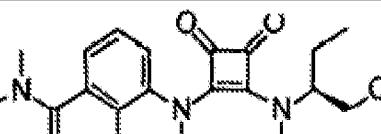
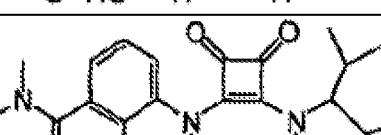
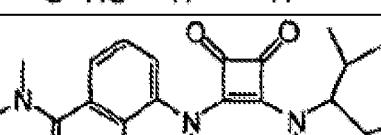
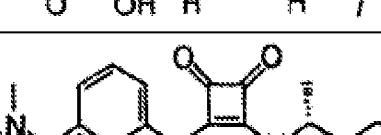
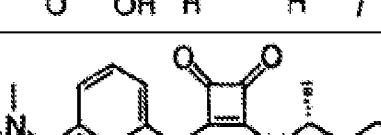
(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
271			1. 69% 2. 374,1 3. 158-162
272			1. 54% 2. 430,1 3. 108
273			1. 65% 2. 430,1 3. 110
274			1. 53% 2. 388,1 3. 136
275			1. 30% 2. 388,1 3. 114
276			1. 53% 2. 402,1 3. 126
277			1. 68% 2. 402,1 3. 116
278			1. 64 % 2. 372,1 3. 106

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
279	(91) 		1. 69% 2. 434,1 3. 141-143
280	(92) 		1. 51% 2. 434,1 3. 148-150
281			1. 71% 2. 406,1 3. 146-148
282			1. 66% 2. 406,1 3. 141-144
283	 (1S,2S)		1. 70% 2. 450,1 3. 97-99
284			1. 25% 2. 360,1 3. 139
285			1. 78% 2. 416,1 3. 94
286	(93) 		1. 49% 2. 372,1 3. 139

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
287	(94)		1. 95% 2. 386,1 3. 139
288			1. 32% 2. 348 3. 130-133
289			1. 72% 2. 410,1 3. 138
290			1. 72% 2. 410,1 3. 132-134
291			1. 75% 2. 318,1 3. 96-98
292			1. 62% 2. 430,1 3. 125
293			1. 51% 2. 348 3. 109-111
294			1. 84% 2. 374 3. 150,3
295			1. 56% 2. 386 3. 142,3

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
296			1. 38% 2. 382 3. 173,4
297			1. 13% 2. 370 3. 135,1
298			1. 47% 2. 424 3. 231,2-234,5
299			1. 34% 2. 316 3. 209,5
300			1. 92% 2. 392 3. 152,7
301			1. 52% 2. 346 3. 124,7
302			1. 51% 2. 346 3. 139,2
303			1. 29% 2. 408 3. 105

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
304			1. 24% 2. 372 3. 223,2
305			1. 25% 2. 372 3. 219,0
306			1. 83% 2. 386 3. 219,0
307			1. 58% 2. 400 3. 99,6
308			1. 60% 2. 414 3. 123,6
309			1. 44% 2. 412 3. 146,7
310			1. 39% 2. 432 3. 156,6

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
311			1. 65% 2. 448 3. 162,8
312			1. 53% 2. 449 3. 139,7
313			1. 64% 2. 454 3. 143,2
314			1. 35% 2. 428 3. 146,8
315			1. 72% 2. 476 3. 139,4
316			1. 36% 2. 402 3. 89,6
317			1. 62% 2. 400 3. 130,2
318			1. 46% 2. 400 3. 123,6

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH^+ 3. p.f. ($^{\circ}\text{C}$)
319			1. 64% 2. 400 3. 132,5
320			1. 79% 2. 406 3. 123,3
321			1. 17% 2. 440 3. 157,6
322			1. 58% 2. 428 3. 167,9
323			1. 50% 2. 422 3. 150,2
324			1. 20% 2. 462 3. 113,9
325			1. 95% 2. 360 3. 129,2
326			1. 97% 2. 360 3. 131,5

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
327			1. 39% 2. 318 3. 138,5
328			1. 54% 2. 408 3. 152,3
329			1. 62% 2. 346 3. 134,8
330			1. 55% 2. 346 3. 145,1
331			1. 61% 2. 400 3. 137,6
332			1. 42% 2. 374 3. 155,1
333			1. 45% 2. 348 3. 108-110
334			1. 29% 2. 424 3. 116
335			1. 15% 2. 414 3. 108-110

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
336			1. 75% 2. 408 3. 116
337			1. 75% 2. 408 3. 116
338			1. 59% 2. 424 3. 115-117
339			1. 72% 2. 424 3. 157-159
340			1. 19% 2. 332 3. 131
341			1. 86% 2. 360 3. 127
342			1. 98% 2. 346 3. 128
343			1. 80% 2. 374 3. 131,5

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
344			1. 46% 2. 374 3. 102
345			1. 75% 2. 388 3. 104
346			1. 76% 2. 438 3. 95
347			1. 72% 2. 424 3. 163-165
348			1. 73% 2. 438 3. 96-98
349			1. 53% 2. 362 3. 89-91
350			1. 59% 2. 362 3. 90-92

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
351			1. 61% 2. 362 3. 120-122
352			1. 70% 2. 362 3. 121-123
353			1. 23% 2. 371 3. 126
354			1. 79% 2. 370 3. 108
355			1. 80% 2. 370 3. 106
356			1. 56% 2. 450 3. 138-140
357			1. 76% 2. 398 3. 116
358			1. 85% 2. 384 3. 100
359			1. 59% 2. 332 3. 138,6

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360			1. 47% 2. 332 3. 141,6
360.1			1. 89% 2. 356,1 3. 133-135
360.2			1. 65% 2. 334,1 3. 121-122
360.3			1. 60% 2. 348,1 3. 94-96
360.4			1. 29% 2. 414,1 3. 108-110
360.5			1. 67% 2. 348,1 3. 95-96
360.6			1. 62% 2. 414,1 3. 113-115
360.7			1. 68% 2. 414,1 3. 114-116
360.8			1. 74% 2. 374 3. 129,8

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.9			1. 61% 2. 388 3. 123,1
360.10			1. 53% 2. 388 3. 117,2
360.11			1. 37% 2. 388 3. 129,9
360.12			1. 62% 2. 374 3. 126,1
360.13			1. 71% 2. 400,1 3. 106-109
360.14			1. 66% 2. 400,1 3. 106-109
360.15			1. 69% 2. 372 3. 138,7
360.16			1. 54% 2. 346 3. 123,6
360.17			1. 53% 2. 388 3. 116,9

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.18	75.55 		1. 87% 2. 384,1 3. 136
360.19	75.56 		1. 92% 2. 384,1 3. 136
360.20	156.7 		1. 27% 2. 386,1 3. 109-112
360.21	156.8 		1. 31% 2. 400,1 3. 117-120
360.22	75.11 		1. 61% 2. 396,1 3. 129
360.23	75.12 		1. 69% 2. 396,1 3. 126
360.24	75.13 		1. 74% 2. 398,1 3. 123
360.25	75.14 		1. 76% 2. 398,1 3. 123

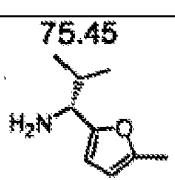
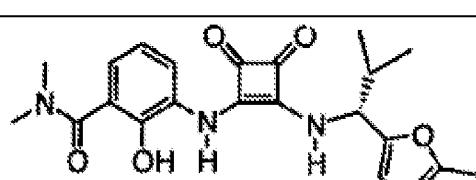
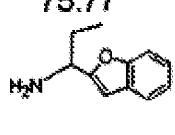
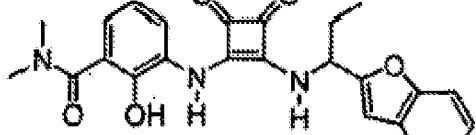
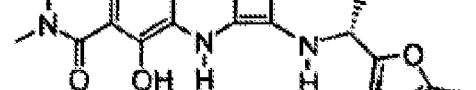
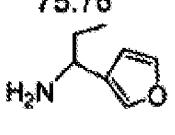
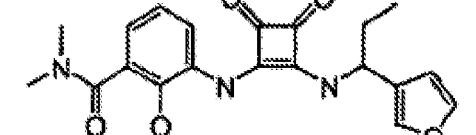
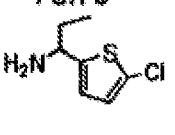
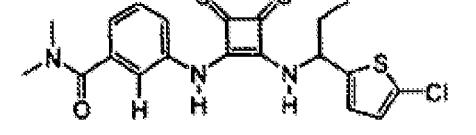
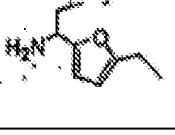
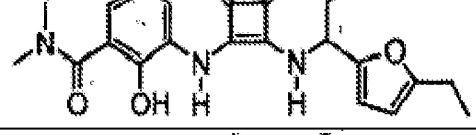
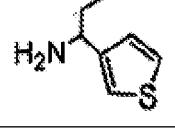
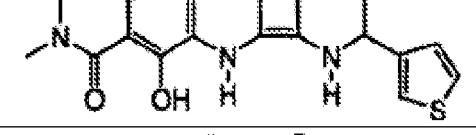
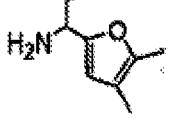
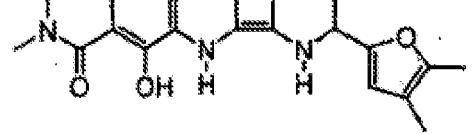
(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.26	75.39 		1. 60% 2. 384,1 3. 103-105
360.27	75.35 		1. 67% 2. 384,1 3. 104-106
360.28	156.9 		1. 70% 2. 386,1 3. 103-105
360.29	156.10 		1. 64% 2. 400,1 3. 109-111
360.30	75.2 		1. 63% 2. 398,1 3. 99-101
360.31	75.1 		1. 57% 2. 398,1 3. 99-101
360.32			1. 45% 2. 400 3. 104,6
360.33			1. 44% 2. 386 3. 143
360.34			1. 73% 2. 356,1 3. 218-220

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.35			1. 97% 2. 406,1 3. 154
360.36			1. 77% 2. 414,1 3. 122-124
360.37			1. 70% 2. 412,1 3. 99-101
360.38			1. 69% 2. 416,1 3. 107-109
360.39			1. 43% 2. 454,1 3. 128-130
360.40			1. 40% 2. 374,1 3. 132-136
360.41			1. 60% 2. 345,1 3. 132-136

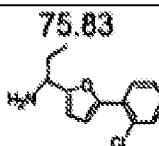
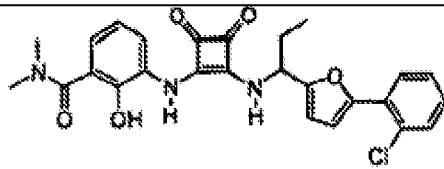
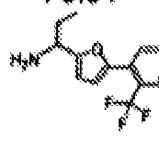
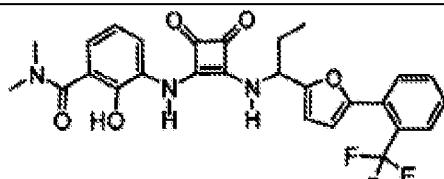
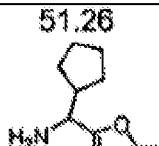
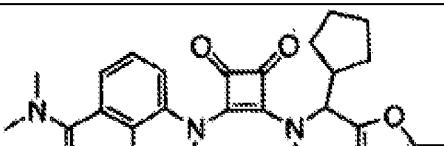
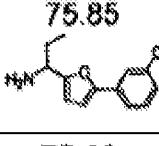
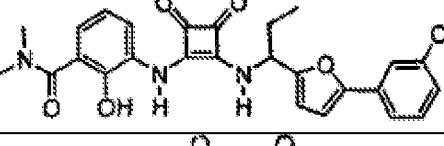
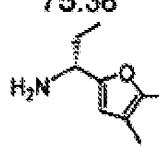
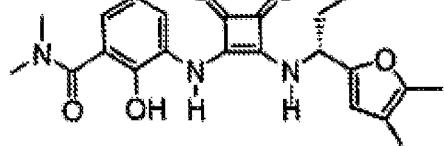
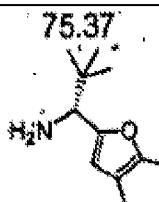
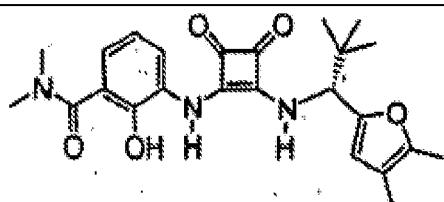
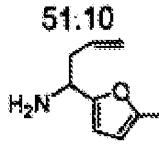
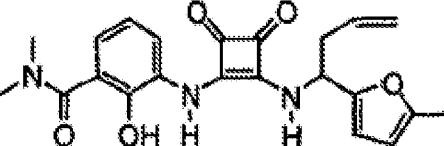
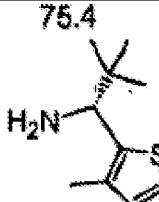
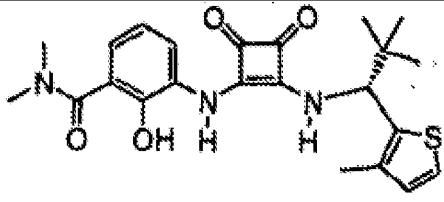
(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.42	75.45 		1. 96% 2. 412,1 3. 112
360.43	75.77 		1. 30% 2. 434,1 3. 117-119
360.44	75.41 		1. 96% 2. 410,1 3. 139
360.45	75.76 		1. 65% 2. 384,1 3. 87-89
360.46	75.78 		1. 50% 2. 434,1 3. 123-125
360.47	75.79 		1. 74% 2. 412,1 3. 84-86
360.48	75.80 		1. 73% 2. 400,1 3. 136-140
360.49	75.81 		1. 74% 2. 412,1 3. 103-105

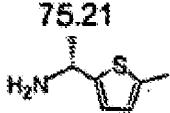
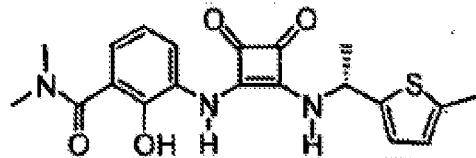
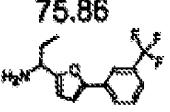
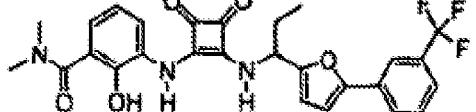
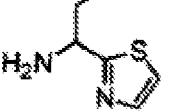
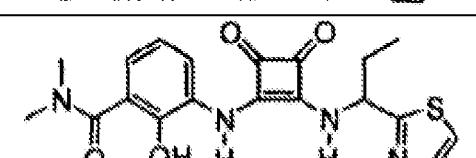
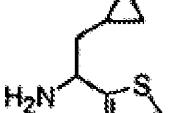
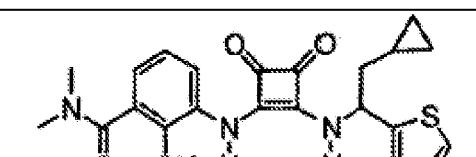
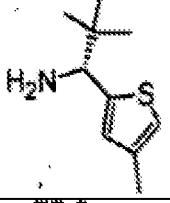
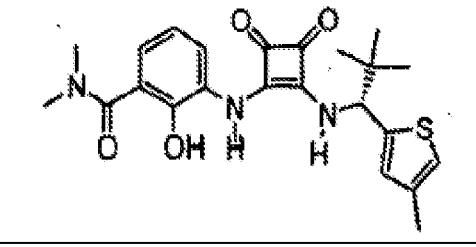
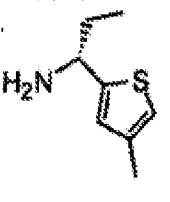
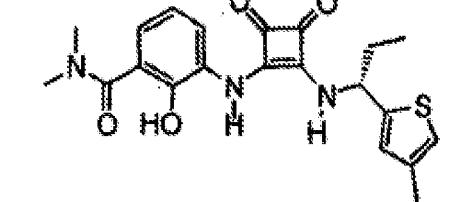
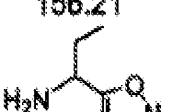
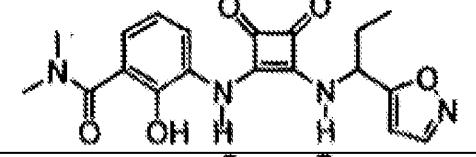
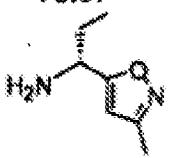
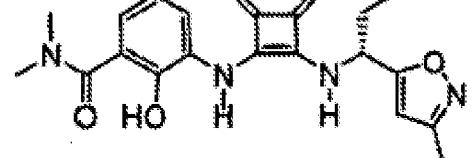
(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.50	156.19 		1. 63% 2. 44,1 3. 114-117
360.51	75.3 		1. 74% 2. 414,1 3. 130-133
360.52	75.44 		1. 71% 2. 426,1 3. 138
360.53	75.17 		1. 41% 2. 414 3. 139-141
360.54	75.18 		1. 32% 2. 426 3. 148-150
360.55	75.19 		1. 57% 2. 428 3. 159-163
360.56	75.82 		1. 44% 2. 464,1 3. 86-88
360.57	75.20 		1. 37% 2. 442 3. 158-162

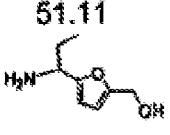
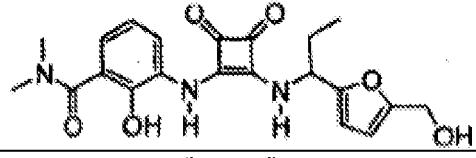
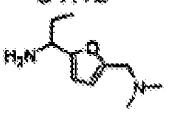
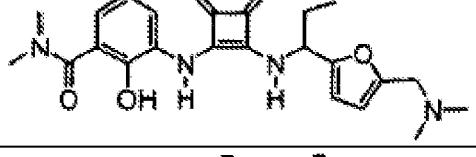
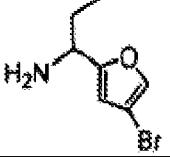
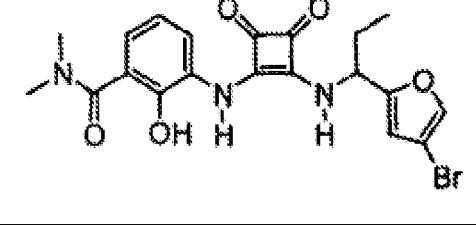
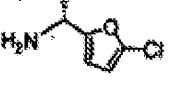
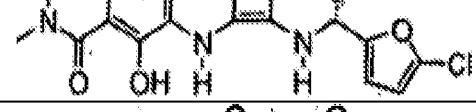
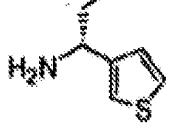
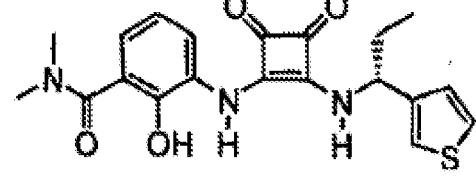
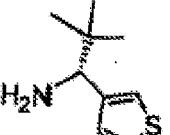
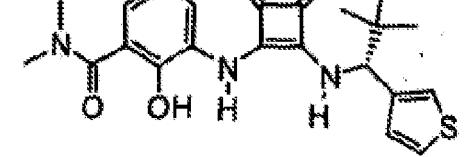
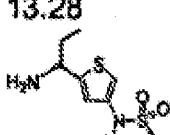
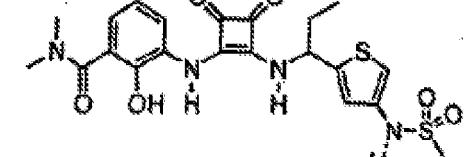
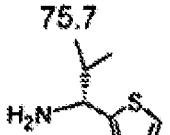
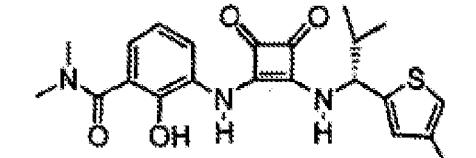
(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.58	75.83 		1. 53% 2. 494,1 3. 148-151
360.59	75.84 		1. 63% 2. 528,1 3. 90-95
360.60	51.26 		1. 73% 2. 438,1 3. 116
360.61	75.85 		1. 55% 2. 494,1 3. 133-155
360.62	75.38 		1. 83% 2. 412,1 3. 119
360.63	75.37 		1. 66% 2. 440,1 3. 110
360.64	51.10 		1. 49% 2. 410,1 3. 97
360.65	75.4 		1. 40% 2. 442,1 3. 157-160

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.66	75.21 		1. 75% 2. 400 3. 136-140
360.67	75.86 		1. 63% 2. 528,1 3. 106-108
360.68	75.87 		1. 10% 2. 401,1 3. 111-113
360.69	156.20 		1. 5% 2. 426,1
360.70	75.5 		1. 56% 2. 442,1 3. 152-154
360.71	75.6 		1. 46% 2. 414,1 3. 122-124
360.72	156.21 		1. 62% 2. 385,1 3. 130-133
360.73	75.57 		1. 41% 2. 399,1 3. 83-85

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.74	51.11 		1. 70% 2. 414,1 3. 98-101
360.75	51.12 		1. 62% 2. 441,1 3. 98-102
360.76	75.90 		1. 79% 2. 464,1 3. 111
360.77	75.59 		1. 79% 2. 418,1 3. 107
360.78	75.42 		1. 65% 2. 400,1 3. 109-112
360.79	75.43 		1. 21% 2. 428,1 3. 126
360.80	13.28 		1. 55% 2. 493,1 3. 155-158
360.81	75.7 		1. 67% 2. 428,1 3. 138-140

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.82	75.8 		1. 68% 2. 426,1 3. 121-123
360.83	75.46 		1. 25% 2. 427,1 3. 139
360.84	75.47 		1. 62% 2. 413,1 3. 128
360.85	75.88 		1. 49% 2. 460,1 3. 112-114
360.86	75.89 		1. 71% 2. 434,1 3. 91-93
360.87	75.48 		1. 57% 2. 411,1 3. 125
360.88	34.10 		1. 12% 2. 400,1 3. 131-133

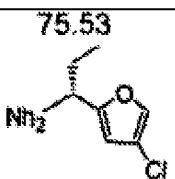
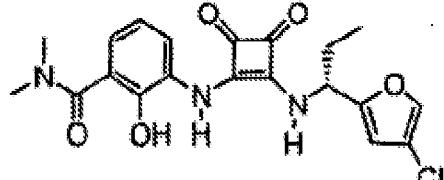
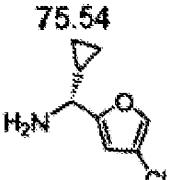
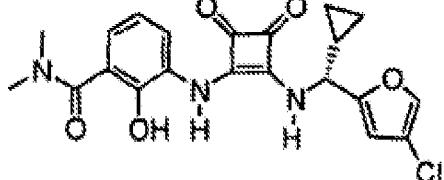
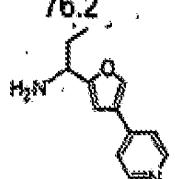
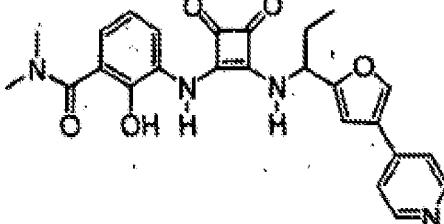
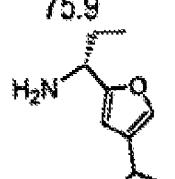
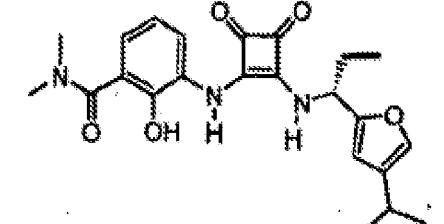
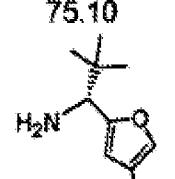
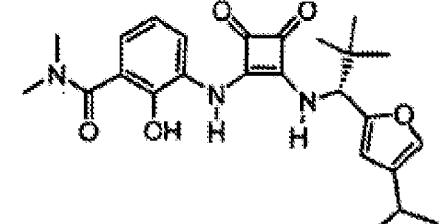
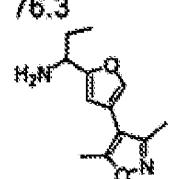
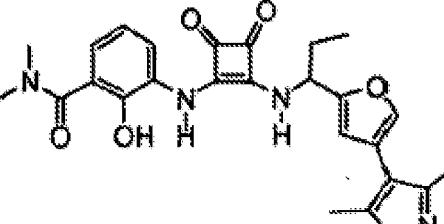
(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.89	76.10 		1. 60% 2. 464,1 3. 111-113
360.90	51.27 		1. 60% 2. 418,1 3. 113
360.91	75.58 		1. 55% 2. 415,1 3. 140-143
360.92	75.36 		1. 55% 2. 429 3. 185-190
360.93	51.28 		1. 3% 2. 447,1
360.94	51.30 		1. 71% 2. 452,1 3. 106
360.95	51.29 		1. 44% 2. 439,1 3. 112
360.96	76.11 		1. 71% 2. 464,1 3. 111-113

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.97	75.49 		1. 70% 2. 398,1 3. 106-108
360.98	75.50 		1. 46% 2. 426,1 3. 140-142
360.99	34.9 		1. 62% 2. 399,1 3. 109-112
360.100	76.1 		1. 60% 2. 466,1 3. 129-131
360.101	75.52 		1. 49% 2. 446,1 3. 146
360.102	75.51 		1. 48% 2. 432,1 3. 116

(continuação)

Ex°.	Amina	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
360.103	 75.53		1. 62% 2. 418,1 3. 126
360.104	 75.54		1. 47% 2. 430,1 3. 136
360.105	 76.2		1. 42% 2. 461,1 3. 131-134
360.106	 75.9		1. 93% 2. 426,1 3. 123-125
360.107	 75.10		1. 26% 2. 454,1 3. 132-134
360.108	 76.3		1. 12% 2. 479,1 3. 129-132

EXEMPLOS 361-368.31

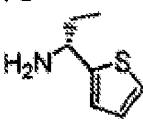
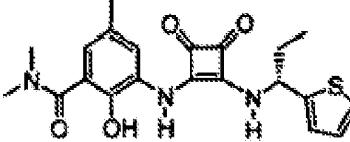
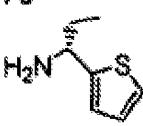
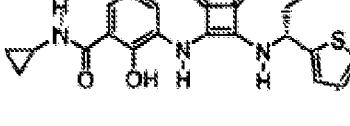
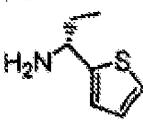
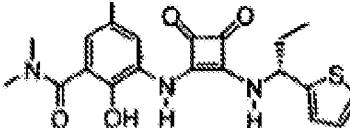
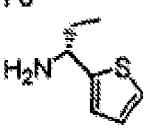
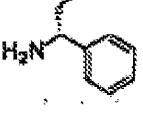
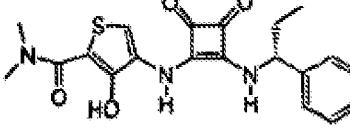
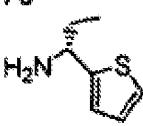
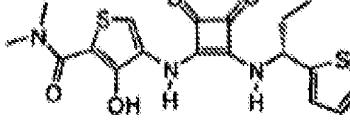
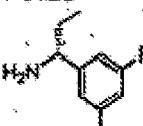
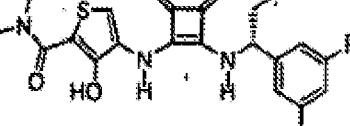
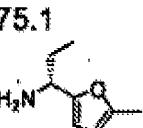
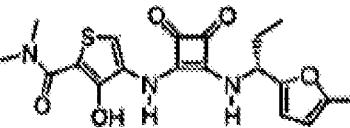
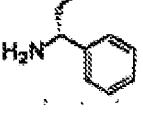
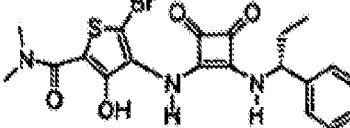
Seguindo o processo descrito no Exemplo 261 mas partindo da amina disponível comercialmente constante da tabela adiante, e da ciclobutenodiona intermediária do Exemplo Preparativo indicado, obtiveram-se como produtos as ciclobutenodiona seguintes.

Ex°.	Amina	Ex°. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3.p.f. (°C)
361		20		1. 57% 2. 422 3. 172,4
362		21		1. 53% 2. 408 3. 139,8
363		21		1. 70% 2. 374 3. 167,8-170,1
366		21.1		1. 75% 2. 344 3. 170-172
367		21.1		1. 66% 2. 330 3. 160-162
368		22		1. 31% 2. 436 3. 140-145
368.1		20		1. 8% 2. 374 3. 130-133

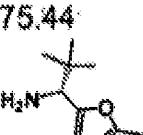
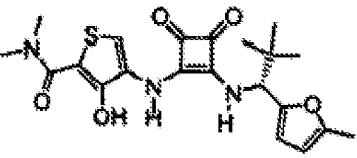
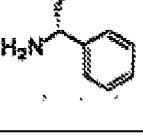
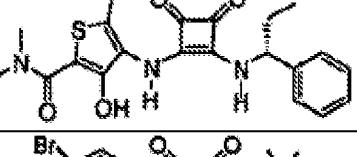
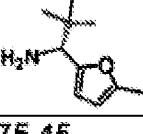
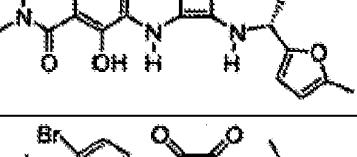
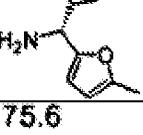
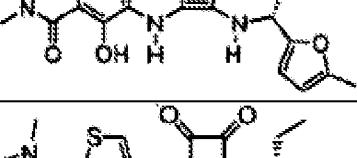
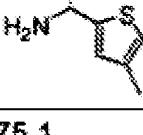
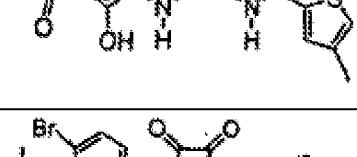
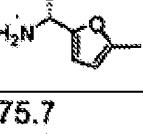
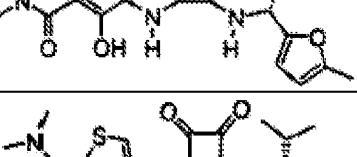
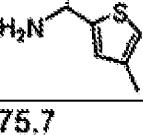
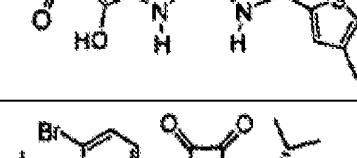
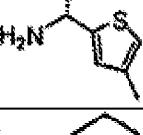
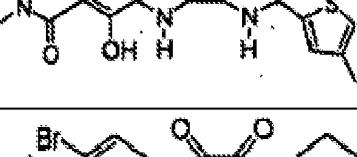
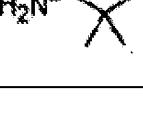
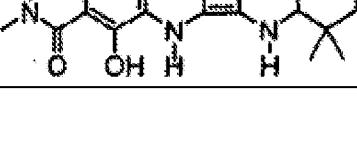
(continuação)

Ex°.	Amina	Ex°. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3.p.f. (°C)
368.2		23.1		1. 56% 2. 372 3. 188-191
368.3		23.1		1. 67% 2. 406 3. 142-144
368.4		23.2		1. 69% 2. 408 3. 147-150
368.5		23.2		1. 67% 2. 374 3. 177-180
368.6		23.3		1. 45% 2. 385 3. 236-240
368.7		23.3		1. 35% 2. 425 3. 248-250
368.8		23.2		1. 66% 2. 414 3. 156-160
368.9		23.4		1. 78% 2. 428 3. 138-140
368.10		23.5		1. 46% 2. 428 3. 149-153
368.11		23.6		1. 54% 2. 412 3. 136-138

(continuação)

Ex°.	Amina	Ex°. Prep.	Produto	1. Rendimento (%)
				2. MH ⁺ 3.p.f. (°C)
368.12		21		1. 30% 2. 414 3. 164–167
368.13		23.1		1. 25% 2. 412 3. 172–177
368.14		23.7		1. 21% 2. 434 3. 208–211
368.15		23.8		1. 27% 2. 478 3. 216–219
368.16		23.9		1. 63% 2. 400
368.17		23.9		1. 61% 2. 406,1 3. 127 Dec.
368.18		23.9		1. 68% 2. 436,1 3. 1128 Dec.
368.19		23.9		1. 72% 2. 404,1 3. 126 Dec.
368.20		23.10		1. 8,4% 2. 478

(continuação)

Ex°.	Amina	Ex°. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3.p.f. (°C)
368.21		23.9		1. 39% 2. 432,1 3. 151-153
368.22		23.12		1. 78% 2. 414,1 3. 210 DEC.
368.23		23.11		1. 4% 2. 504
368.24		23.11		1. 31% 2. 490 3. 241-245
368.25		23.9		1. 81% 2. 420,1 3. 126-128
368.26		23.11		1. 8% 2. 476 3. 193-198
368.27		23.9		1. 70% 2. 434,1 3. 130 Dec.
368.28		23.11		1. 83% 2. 506 3. 222-227
368.29		23.11		1. 17% 2. 464 3. 183-190

(continuação)

Ex°.	Amina	Ex°. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+ 3.p.f. (°C)
368.30	75.1 	23.13		1. 6,5% 2. 438,1
368.31	75.1 	23.14		1. 71% 2. 471,1 3. 149-51

EXEMPLOS 369-378.23

Seguindo o processo descrito no Exemplo 210 mas partindo da ciclobutenodiona intermediária do Exemplo Preparativo indicado e da amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as ciclobutenodionas seguintes.

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermediário	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+ 3. p.f. (°C)
369	8	87		1. 41% 2. 422 3. 135-140
370	9	87		1. 60% 2. 420 3. 120-125
371	10	87		1. 59% 2. 450 3. 162-167

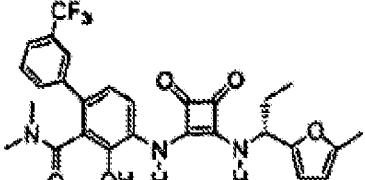
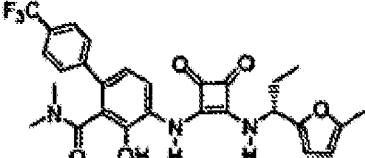
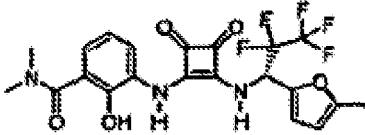
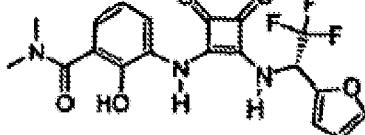
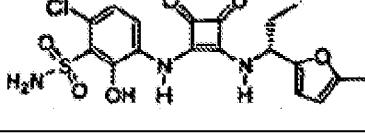
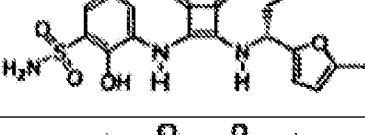
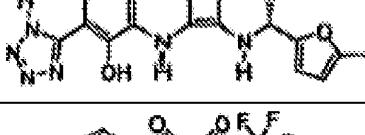
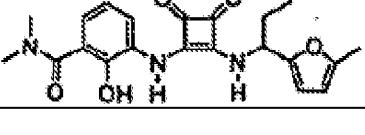
(continuação)

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermediário	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
372	12	87		1. 34% 2. 419 3. 157,2-158,2
373	12	88		1. 18% 2. 371 3. 1142,3-144,6
374	13	87		1. 41% 2. 408 3. 245,3-247,8
375	5	87		1. 32% 2. 366 3. 165,7
376	6	87		1. 17% 2. 380 3. 173,5
377	7	87		1. 48% 2. 436 3. 175,6
378.1	3	88.3		1. 73% 2. 438,1 3. 116
378.2	3	88.2		1. 58% 2. 454 3. 140-142

(continuação)

Ex°	Ex°	Ex° Prep°. de	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
	Prep°. de	ciclobuteno intermediário		
378.3	13.3	87		1. 43% 2. 2.472 3. 206-209
378.4	3	23.16		1. 69% 2. 438,1 3. 116
378.5	3	23.17		1. 73% 2. 438,1 3. 116
378.6	13.4	87		1. 10% 2. 470 3. 198-201 Dec.
378.7	13.5	87		1. 16% 2. 471 3. 246-248
378.8	13.3	23.16		1. 30% 2. 516/518 3. 234-240 Dec.
378.9	13.19	23.16		1. 65% 2. 444,1
378.10	3	23.20		1. 78% 2. 488 3. 137-140
378.11		88.1		1. 24% 2. 371 3. 254-260 Dec.

(continuação)

Ex°	Ex°	Ex° Prep°. de	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
	Prep°. de	ciclobuteno		
	Amina	intermediário		
378.12	13.6	13.6		1. 3% 2. 542
378.13	13.7	13.7		1. 9% 2. 532
378.15	3	88.1		1. 71% 2. 488 3. 136-138
378.16	3	23.19		1. 35% 2. 424,1 3. 132
378.17	13.9	23.22		1. 13% 2. 440 3. 219-223
378.18	13.10	88.1		1. 26% 2. 406 3. 242-249 Dec.
378.19	13.8	88.1		1. 18% 2. 395
378.20	3	23.18		1. 53% 2. 478,1 3. 126
378.21	3	23.21		1. 66% 2. 466 3. 106

(continuação)

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermediário	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
378.22	3	23.24		1. 73% 2. 502,1 3. 121
378.23	3	23.23		1. 57% 2. 458,1 3. 129

EXEMPLOS 378.25-378.89

Seguindo o processo descrito no Exemplo 210 mas partindo da ciclobutenodiona intermediária do Exemplo Preparativo indicado e da amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela adiante, obtiveram-se como produtos as ciclobutenodionas seguintes.

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermediário	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺
378.25	11.10	87.1		1. 71% 2. 480,0
378.26	10.28	87.1		1. 60% 2. 449,9
378.27	11.11	88.4		1. 35% 2. 540,1 [M+Na] ⁺

(continuação)

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermeário	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺
378.28	10.36	87.1		1. 16% 2. 465,0
378.29	10.7	88.5		1. 46% 2. 440,4
378.30	10.9	88.4		1. 43% 2. 934,9 [dímero+1] ⁺
378.31	11.12	88.4		1. 48% 2. 464,0
378.32	10.35	87.1		1. 17% 2. 437
378.33	10.8	87.1		1. 10% 2. 481,9
378.34	11.13	87.1		1. 55% 2. 463,9
378.35	10.29	87.1		1. 34% 2. 471,9
378.36	10.48	87.1		1. 4% 2. 433,9
378.36	10.10	87.1		1. 85% 2. 451,9
378.37	10.31	87.1		1. 36% 2. 423,8

(continuação)

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermeário	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺
378.38	10.17	87.1		1. 85% 2. 521,1
378.39	10.32	87.1		1. 63% 2. 409,9
378.41	10.33	87.1		1. 20% 2. 486,0
378.42	10.13	87.1		1. 47% 2. 520,1
378.43	10.34	87.1		1. 18% 2. 449,9
378.44	11.14	87.1		1. 13% 2. 424,0
378.45	2.13	87.1		1. 13% 2. 423,8
378.46	12.1	87.1		1. 51% 2. 487,1
378.47	10.38	88.4		1. 72% 2. 437,7
378.48	11.15	87.1		1. 29% 2. 477,9
378.49	10.14	87.1		1. 61% 2. 560,2
378.50	11.18	87.1		1. 25% 2. 480,0

(continuação)

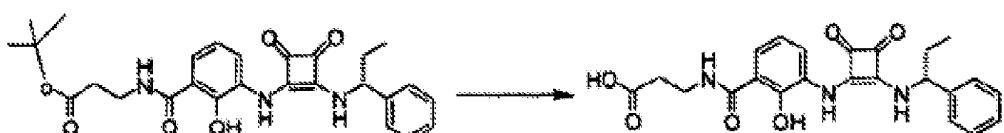
Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermeário	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺
378.51	10.18	87.1		1. 51% 2. 466,0
378.52	12.2	87.1		1. 32% 2. 380,9
378.53	10.19	87.1		1. 14% 2. 461,4
378.54	11.1	87.1		1. 41% 2. 463,9
378.55	11.2	87.1		1. 5% 2. 409,9
378.56	10.20	87.1		1. 70% 2. 478,1
378.57	10.49	87.1		1. 17% 2. 582,1
378.58	10.15	87.1		1. 51% 2. 582,1
378.59	10.46	87.1		1. 18% 2. 477,9
378.60	11.16	88.4		1. 54% 2. 455,1
378.61	10.21	87.1		1. 84% 2. 485,9
378.62	10.40	87.1		1. 4% 2. 506,1

(continuação)

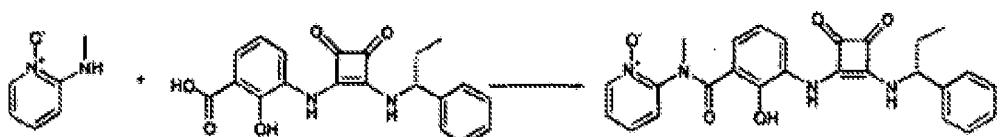
Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermeário	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺
378.65	2.8	87.1		1. 34% 2. 480
378.66	10.22	87.1		1. 16% 2. 486,0
378.68	10.23	87.1		1. 26% 2. 493,9
378.69	2.14	87.1		1. 60% 2. 437,9
378.70	10.24	87.1		1. 64% 2. 469,9
378.71	10.18	88.4		1. 64% 2. 471,1
378.72	10.39	88.4		1. 41% 2. 451,7
378.73	10.30	87.1		1. 60% 2. 464,0
378.74	10.25	87.1		1. 63% 2. 470,1
378.75	10.26	87.1		1. 10% 2. 448,0
378.76	10.50	87.1		1. 5% 2. 477,0
378.77	10.42	88.4		157%. 2. 467,7

(continuação)

Ex°	Ex° Prep°. de Amina	Ex° Prep°. de ciclobuteno intermeário	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺
378.78	11.17	87.1		1. 75% 2. 478,0
378.79	2.9	87.1		1. 21% 2. 561
378.80	10.43	87.1		1. 69% 2. 437,9
378.81	10.41	87.1		1. 3% 2. 436,0
378.82	10.44	87.1		1. 90% 2. 454,0
378.83	10.13	88.4		1. 29% 2. 524,1
378.84	10.45	88.4		1. 46% 2. 511,7
378.86	10.37	87.1		1. 53% 2. 452,0
378.88	10.47	87.1		1. 61% 2. 506,1
378.89	10.16	87.1		1. 30% 2. 568,1

EXEMPLO 378.90

Agitou-se o composto acima do Exemplo Preparativo 378.68 com solução 4 N de HCl em dioxano para se obter o produto (23%, $MH^+=437.9$).

EXEMPLO 378.91

Seguindo o processo descrito no Passo A do Exemplo Preparativo 2, mas utilizando o composto do Exemplo Preparativo 2.16 e o do Exemplo Preparativo 2.15, preparou-se o composto em título (20%, $MH^+=472.9$).

EXEMPLOS 379-393

Seguindo o processo descrito no Exemplo 210 mas partindo da amina do Exemplo Preparativo indicado e do etoxiesquarato intermediário do Exemplo Preparativo 87, obtiveram-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas.

Exº.	Anilina	Produto	1. Rendim. (%) 2. (MH^+)
379	109		1. 29% 2. 436,0
38	105		1. 6,3% 2. 550,0
381	106		1. 12% 2. 557,0
382	107		1. 8,6% 2. 573,0
383	143		1. 3,2% 2. 497,0
384	135		1. 36% 2. 529,0
385	130		1. 33% 2. 506,1

(continuação)

Ex°.	Anilina	Produto	1. Rendim. (%) 2. (MH^+)
387	145		1. 27% 2. 449,1
388	140		1. 25% 2. 477,0
389	98		1. 66% 2. 542,1
390	96		1. 60% 2. 545,0
391	97		1. 66% 2. 540,1
392	100		1. 47% 2. 512,1
393	99		1. 60% 2. 528,1

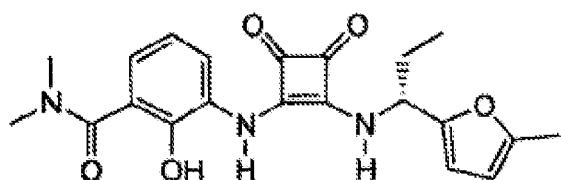
EXEMPLOS 394-404 .4

Seguindo o processo descrito no Exemplo 261 mas partindo das aminas dos Exemplos Preparativos indicados na tabela adiante e do derivado de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19, obtiveram-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas, sob a forma de misturas racémicas.

Ex°	Exo. Prep°. da Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH^+ 3. p.f. (°C)
394	147		1. 64% 2. 358,1 3. 137
395	148		1. 23% 2. 372,1 3. 126
396	149		1. 94% 2. 386,1 3. 108
397	150		1. 86% 2. 386,1 3. 134
398	146		1. 87% 2. 420,1 3. 136
399	151		1. 84% 2. 434,1 3. 129
400	152		1. 90% 2. 372,1 3. 154

(continuação)

Ex°	Exo. Prep°. da Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
401	153		1. 86% 2. 386,1 3. 156
402	154		1. 90% 2. 400,1 3. 153
403	155		1. 91% 2. 400,1 3. 153
404	156		1. 83% 2. 448,1 3. 138
404.1			1. 30% 2. 426,1 3. 132
404.2			1. 74% 2. 412,1 3. 127
404.3			1. 73,4% 2. 372,1 3. 128
404.4			1. 72% 2. 372,1 3. 128

EXEMPLO 405

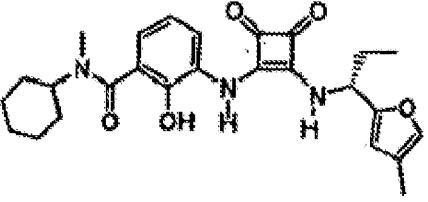
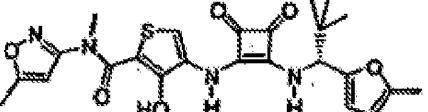
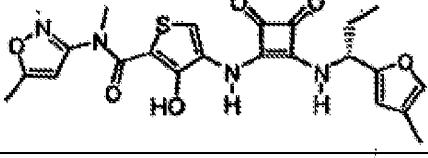
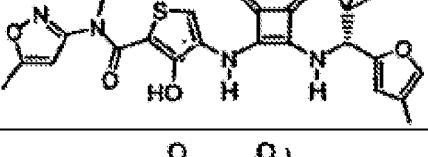
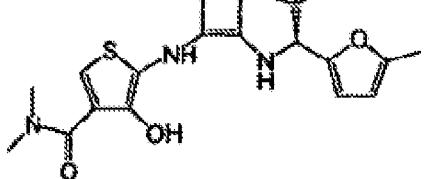
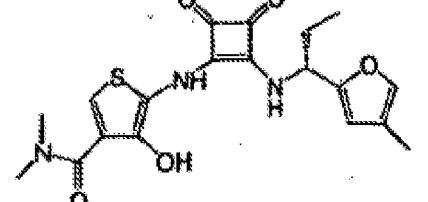
Adicionou-se a uma solução da amina do Exemplo Preparativo 75.1 (11,3 g) em EtOH (100 mL) à temperatura ambiente, produto do Exemplo Preparativo 19 (16,4 g) de uma só vez. Agitou-se a mistura resultante ao refluxo de um dia para o outro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Voltou-se a dissolver o resíduo em bruto em CH_2Cl_2 (80 mL) e lavou-se com KH_2PO_4 a 10% (120 mL). Filtrou-se o precipitado sólido que se obteve desta forma, lavou-se com água e secou-se em vazio. Recristalizou-se o resíduo a partir de metanol-diclorometano para se obter um sólido de cor creme (16 g, rendimento de 75%). (p.f. 105-108°C, MH^+ 398,1).

EXEMPLOS 1101-1112.10

Seguindo-se o processo descrito no Exemplo 210 mas partindo do etoxiesquarato dos Exemplos Preparativos indicados e das aminas dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela adiante, podem obter-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas.

Exº.	Exº. Prepº da Amina	Exº. Prepº do Esquarato	Produto
1101	15	87	
1102	15	88	
1103	16	87	
1104	16	88	
1105	17	87	
1106	17	88	
1112.3	500.5	19	
1112.4	75.9	23.11	

(continuação)

Exº.	Exº. Prepº da Amina	Exº Prepº do Esquarato	Produto
1112.5	10.19	88.4	
1112.6	75.44	23.14	
1112.7	75.49	23.14	
1112.8	75.50	23.14	
1112.9	75.44	500.5	
1112.10	75.49	500.6	

Os EXEMPLOS 1120.1-1120.12, 1125, 1130 e 1131 seguintes ilustram processos para se preparam compostos que não são de acordo com a invenção.

EXEMPLOS 1120.1-1120.12

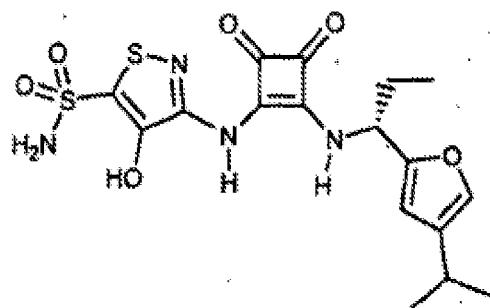
Seguindo o processo descrito no Exemplo 210 mas

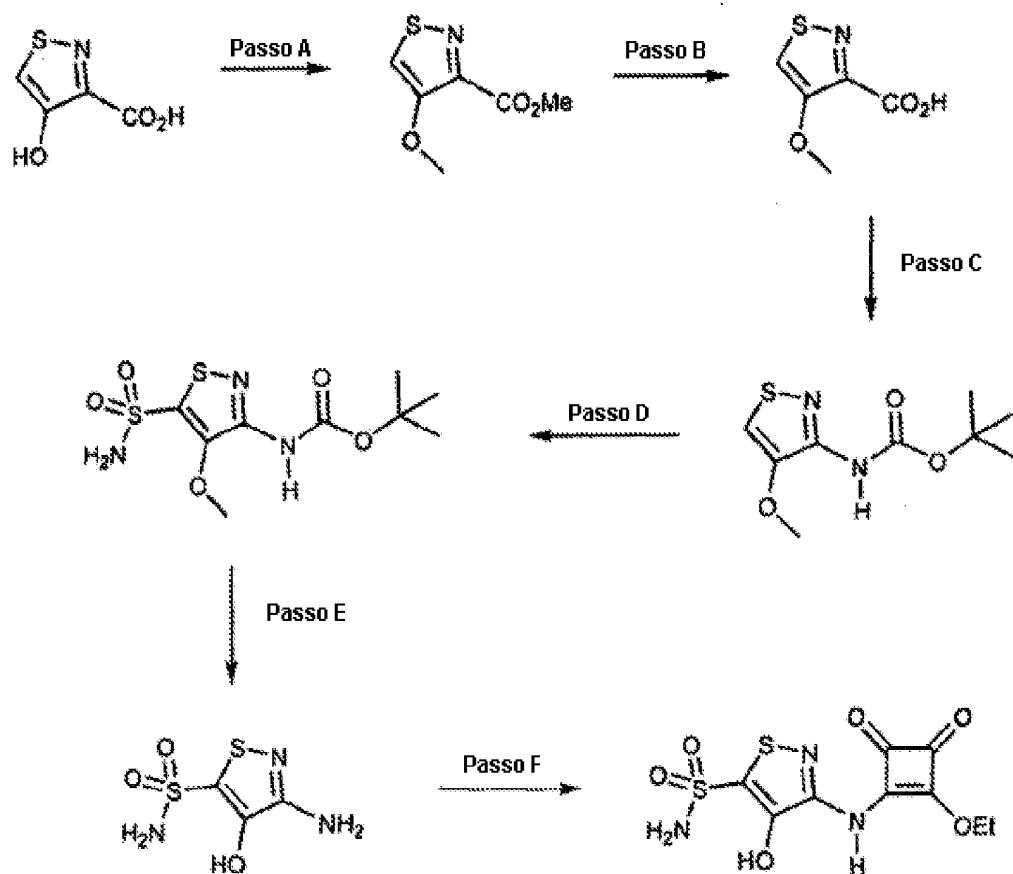
partindo das aminas dos Exemplos Preparativos indicados e do etoxiesquarato intermediário dos Exemplos Preparativos indicados, obtiveram-se como produtos as seguintes ciclobutenodionas.

Ex°	Ex° Prep° da Amina	Ex° Prep° do Esquarato	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
1120.1	156.16	87		1. 9% 2. 393,1 3. 154-158
1120.2		88.1		1. 55% 2. 355,1 3. 199-201
1120.3	156.12	88.1		1. 37% 2. 355,1 3. 210-213
1120.4		88.1		1. 30% 2. 391,1 3. 70-73
1120.5	156.14	88.1		1. 73% 2. 466 3. 105-108
1120.6		88.1		1. 21% 2. 391 3. 79-82
1120.7		88.1		1. 15% 2. 369 3. 167-170

(continuação)

Ex°	Ex° Prep° da Amina	Ex° Prep° do Esquarato	Produto	1. Rendim. (%) 2. MH ⁺ 3. p.f. (°C)
1120.8		88.1		1. 47% 2. 354 3. 121-124
1120.9		88.1		1. 15% 2. 356 3. 200-202
1120.10		88.1		1. 25% 2. 468 3. 154-156
1120.11	156.13	88.1		1. 57% 2. 404 3. 92-94
1120.12	156.13	88.1		1. 61% 2. 351 3. 155-157

EXEMPLO 1125

Passo A

Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado no Passo B do Exemplo Preparativo 13.3, excepto que se partisse do hidroxiácido do Bioorg. Med. Chem. Lett. **6** (9), 1996, 1043, obter-se-ia o composto metoxilado pretendido.

Passo B

Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado no Passo B do Exemplo Preparativo 13.19, excepto que se partisse do produto do Passo A, obter-se-ia o composto pretendido.

Passo C

Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado em Synth. Commun. 1980, **10**, pág. 107, excepto que se partisse do produto do Passo B acima e de t-butanol, obter-se-ia o composto pretendido.

Passo D

Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado em Synthesis, 1986, 1031, excepto que se partisse do produto do Passo C acima, obter-se-ia o composto de sulfonamida pretendido.

Passo E

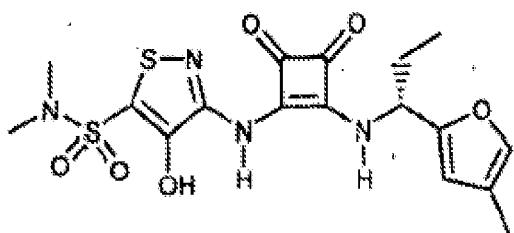
Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado no Passo E do Exemplo Preparativo 13.19, excepto que se partisse do produto do Passo D acima, obter-se-ia o composto pretendido.

Passo F

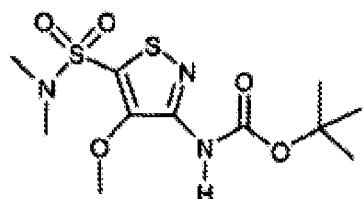
Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado no Exemplo Preparativo 13.19, excepto que se partisse do produto do Passo E acima e se adicionasse carbonato de potássio como base, obter-se-ia o composto pretendido.

Passo G

Utilizando-se um processo semelhante ao utilizado no Exemplo 210, excepto que se partisse do produto do Passo F acima e da amina do Exemplo Preparativo 75.9, obter-se-ia o composto em título.

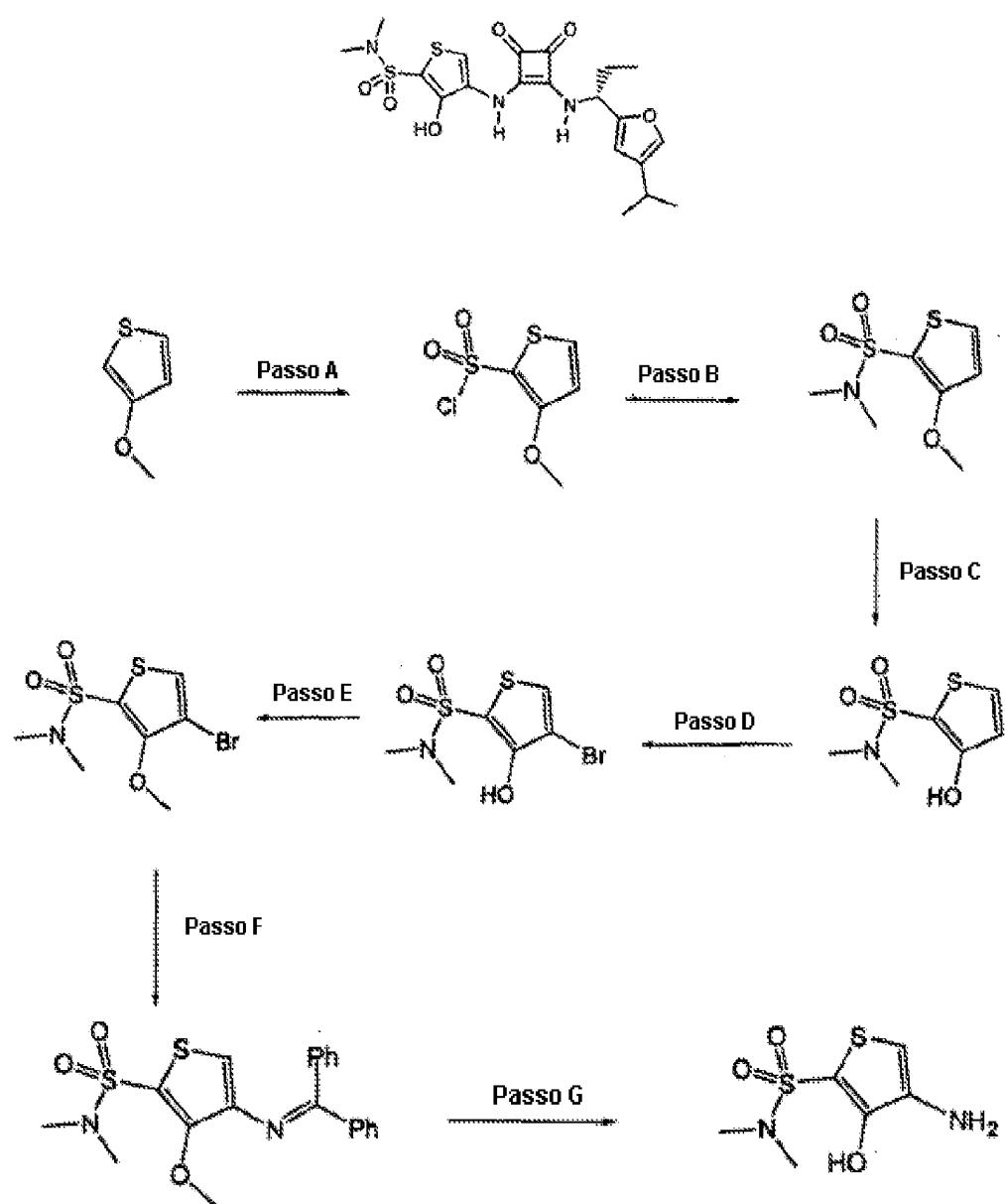
EXEMPLO 1130Passo A

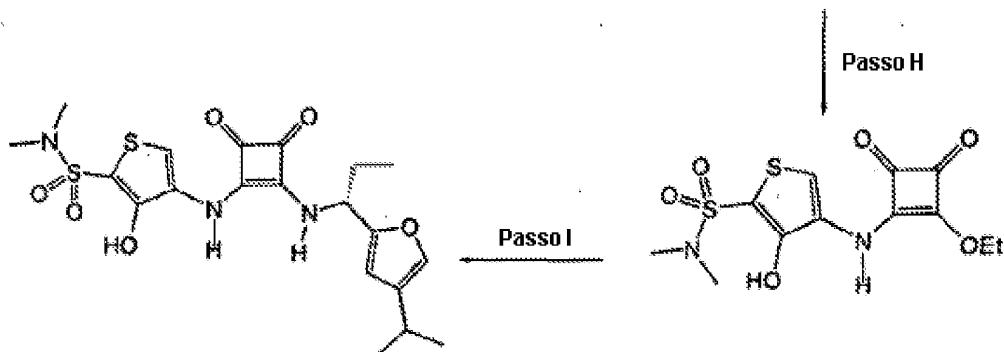
Tratando-se o produto do Passo C do Exemplo 1125 com BuLi (2,2 eq.) em THF, seguindo-se o tratamento da mistura reaccional com cloreto de N,N-dimetilsulfamoílo (1,1 eq.) então obter-se-ia

Passo B

Partindo-se do produto do Passo A acima e seguindo os Passos E, F e G do Exemplo 1125, excepto que se utilizasse a amina do Exemplo Preparativo 75.49 no Passo G, obter-se-ia o composto em título.

EXEMPLO 1131



Passo A

Adicionou-se gota a gota, a uma solução of 3-metoxitiofeno (3 g) em diclorometano (175 mL) a -78°C, ácido clorossulfónico (8,5 mL). Agitou-se a mistura durante 15 minutos a -78°C e durante 1,5 h à temperatura ambiente. Em seguida, verteu-se cuidadosamente a mistura por sobre gelo moído, e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se o conjunto dos extractos com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, e filtrou-se através de uma almofada de silicagel com uma espessura de 2,5 cm. Concentrou-se o filtrado em vazio para se obter o composto pretendido (4,2 g).

Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A acima (4,5 g) em diclorometano (140 mL) e adicionou-se-lhe trietilamina (8,8 mL) e em seguida uma solução de dietilamina em THF (2 M, 21 mL). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Lavou-se a mistura com salmoura e com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e de novo com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, e filtrou-se através de uma almofada de silicagel

com uma espessura de 2,5 cm. Concentrou-se o filtrado em vazio para se obter o composto pretendido (4,4 g).

Passo C

Dissolveu-se o produto do Passo B acima (4,3 g) em diclorometano (125 mL) e arrefeceu-se num banho a -78°C. Adicionou-se-lhe uma solução de tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 24,3 mL). Agitou-se a mistura durante 4 h enquanto se deixou aumentar lentamente a temperatura desde -78°C a 10°C. Adicionou-se H₂O, separaram-se as duas fases, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Lavou-se o conjunto dos extractos orgânicos com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se em vazio para se obterem 3,96 g do composto hidroxilado pretendido.

Passo D

Dissolveu-se o produto do Passo C acima (3,96 g) em 125 mL de diclorometano, e adicionou-se carbonato de potássio (6,6 g) e em seguida bromo (2 mL). Agitou-se durante 5 h à temperatura ambiente, e terminou-se adicionando 100 mL de H₂O. Ajustou-se o pH da solução aquosa a ~5 usando uma solução aquosa 0,5 N de ácido clorídrico, e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se o conjunto dos extractos com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, e filtrou-se através de uma almofada de celite. Concentrou-se o filtrado em vazio para se obterem 4,2 g do composto bromado pretendido.

Passo E

Dissolveu-se o produto do Passo D (4,2 g) em 100 mL de acetona e adicionou-se-lhe carbonato de potássio (10 g) e em seguida iodometano (9 mL). Aqueceu-se a mistura ao refluxo continuando-se a aquecer durante 3,5 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura através de uma almofada de Celite. Concentrou-se o filtrado em vazio para se obter um resíduo castanho escuro, que se purificou por cromatografia rápida em coluna eluindo com diclorometano-hexanos (a 1:1, em volume) para se obterem 2,7 g do produto pretendido.

Passo F

Transformou-se o produto do Passo E (2,7 g) no composto imina pretendido (3 g), seguindo um processo semelhante ao que se descreveu no Passo D do Exemplo Preparativo 13.19 .

Passo G

Dissolveu-se a imina que foi produto do Passo F (3 g) em 80 mL de diclorometano, e arrefeceu-se com um banho a -78°C. Adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 9,2 mL). Agitou-se a mistura durante 4,25 h desde -78°C a 5°C. Adicionou-se-lhe H₂O (50 mL), e separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Juntaram-se a fase orgânica e os extractos, lavou-se com salmoura, e

concentrou-se a um resíduo oleoso. Dissolveu-se o resíduo em 80 mL de metanol, e agitou-se com acetato de sódio (1,5 g) e cloridrato de hidroxilamina (0,95 g) à temperatura ambiente durante 2 h. Verteu-se a mistura por sobre uma mistura de solução aquosa de hidróxido de sódio (1,0 M, 50 mL) e éter (100 mL). Separaram-se as duas fases. Lavou-se a fase aquosa por três vezes com éter. Voltou a extrair-se o conjunto das lavagens etéreas, uma vez, com H₂O. Juntaram-se as fases aquosas, lavou-se uma vez com diclorometano, ajustou-se a pH~6 usando soluções aquosas de ácido clorídrico 3,0 M e 0,5 M, e extraiu-se com diclorometano. Juntaram-se os extractos orgânicos, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, e concentrou-se em vazio para se obterem 1,2 g de amina, composto pretendido.

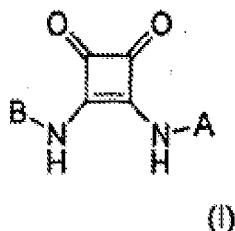
Passo H

Agitou-se o produto do Passo F (122 mg) com dietoxiesquarato (0,25 mL) e com carbonato de potássio (75 mg) em 5 mL de etanol à temperatura ambiente, durante 5 h. Diluiu-se a mistura com diclorometano, filtrou-se através de uma almofada de Celite, e concentrou-se a um resíduo oleoso, que se purificou por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH a 15:1, em volume) para se obterem 91 mg do produto pretendido.

Passo I

Seguindo o processo descrito no Exemplo 210, e partindo da amina do Exemplo Preparativo 75.9, transformou-se o produto do Passo H (43 mg) no composto pretendido (20 mg).

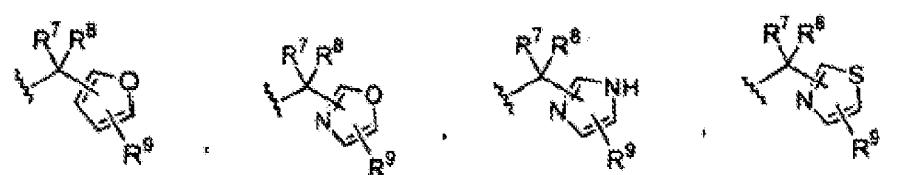
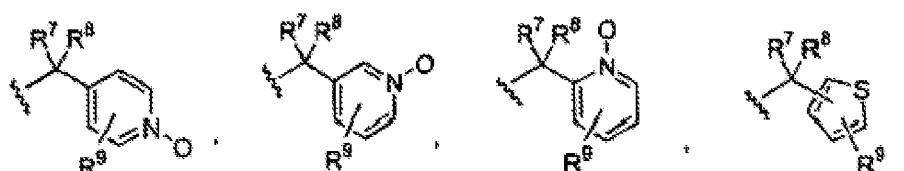
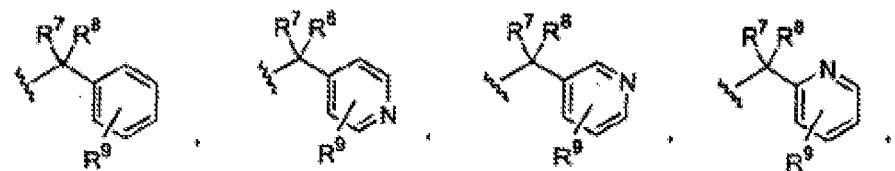
Esta invenção proporciona novos compostos com a Fórmula (I):

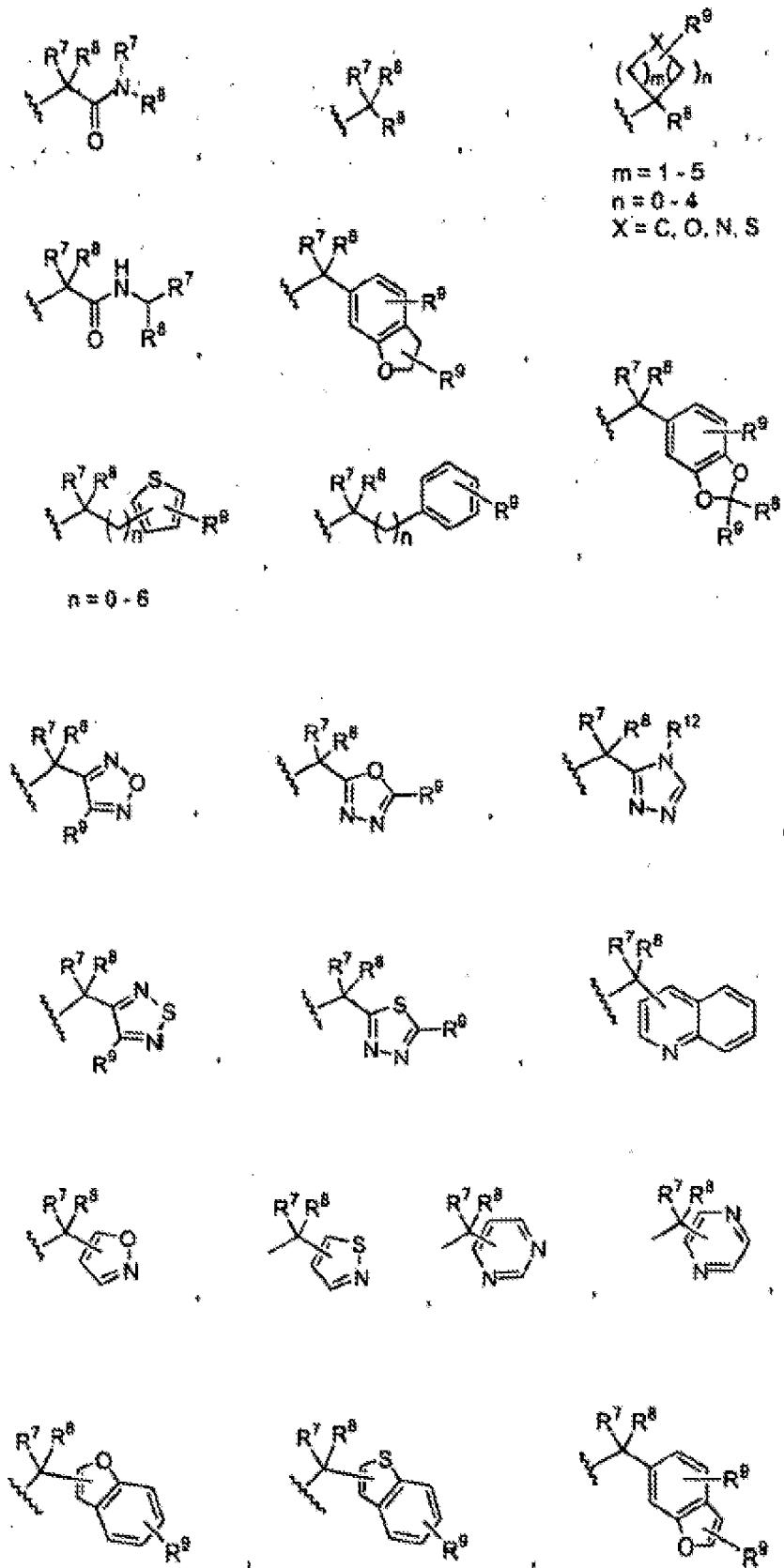


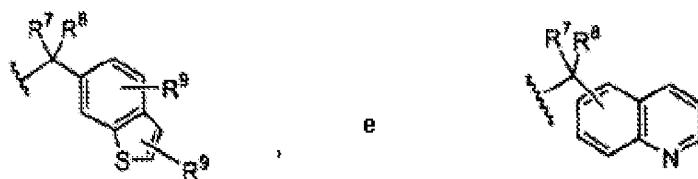
os seus precursores, ou um seu sal ou um solvato aceitável do ponto de vista farmacêutico, do composto ou do precursor referido;

em que

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:







em que,

R^7 e R^8 sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, fluoroalquilo, alcinilo, alcenilo e cicloalcenilo,

em que os referidos substituintes R^7 e R^8 sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por:

- a) ciano;
- b) $-CO_2R^7$,
- c) $-C(O)NR^7R^8$,
- d) $-SO_2NR^7R^8$,
- e) $-SO_2R^7$,
- f) $-NO_2$,
- g) $-CF_3$,
- h) $-OR^7$,
- i) $-NR^7R^8$,
- j) $-O(C=O)R^7$;

k) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, e

l) halogéneo;

R^9 seja seleccionado de entre um ou mais grupo constituídos por:

a) R^7 ;

b) R^8 ;

c) halogéneo;

d) $-\text{CF}_3$;

e) $-\text{COR}^7$;

f) $-\text{OR}^7$;

g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

h) $-\text{NO}_2$,

i) $-\text{CN}$,

j) $-\text{SO}_2\text{R}^7$,

k) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;

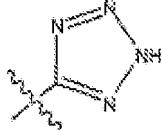
l) $-\text{NR}^7\text{COR}^8$;

m) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

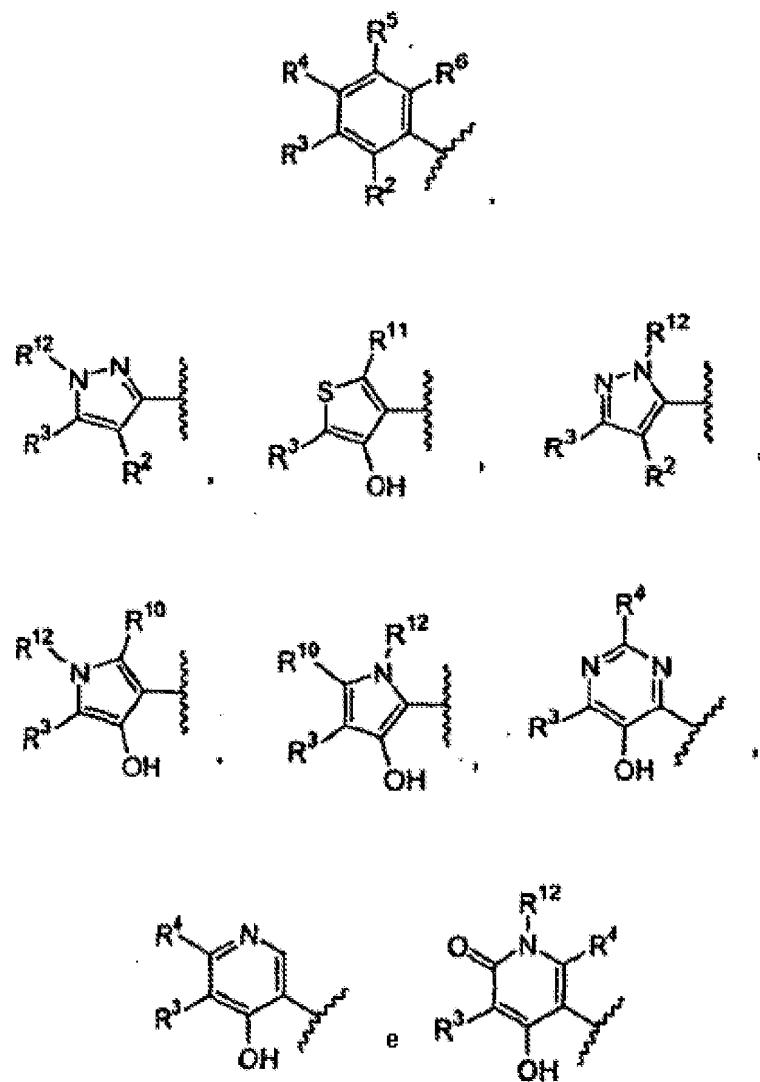
n) $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$;

o) CO_2R^7 ; e

p)



B seja um grupo arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, seleccionado de entre:

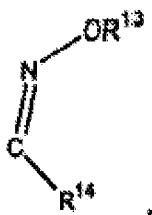


em que,

R^2 seja OH;

R^3 seja $C(O)NR^{13}R^{14}$ ou $C(O)NR^{13}OR^{14}$

R^4 seja hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo,
 OH , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$,
 $SO_{(t)}R^{13}$,



ciano, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituídos;

em que os substituintes dos grupos substituídos opcionalmente sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre 1 ou mais grupos R⁹;

R⁵ e R⁶ sejam independentemente hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R¹³, C(O)OR¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, SO_(t)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³OR¹⁴, ciano, um grupo arilo ou heteroarilo opcionalmente substituídos;

em que os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos possam ser seleccionados de entre um ou mais grupos R⁹;

R¹⁰ e R¹¹ representem independentemente hidrogénio, halogéneo, CF₃, OCF₃, NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, OH, C(O)OR¹³, SH, SO_(t)NR¹³R¹⁴, SO₂R¹³, NHC(O)R¹³, NHSO₂NR¹³R¹⁴, HSO₂R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³OR¹⁴, OC(O)R¹³ ou ciano;

R¹² seja hidrogénio, OC(O)R¹³, ou um grupo arilo, um grupo heteroarilo, um grupo arilalquilo, um grupo cicloalquilo, um grupo alquilo, um grupo cicloalquilalquilo ou um grupo heteroarilalquilo, opcionalmente substituídos;

R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquiulo, e fluoroalquilo, opcionalmente substituídos, ou

R^{13} e R^{14} quando tomados em conjunto formam um anel heterocíclico com 3 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto, e

em que os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos possam ser seleccionados de entre um ou mais grupos R^9 ; e t seja 1 ou 2.

As definições adiante dizem respeito à Fórmula I que precede imediatamente estas definições.

Estas definições aplicam-se independentemente de um termo ou expressão serem utilizados por si sós ou em combinação com outros termos. Desta forma, a definição de "alquil(o)" aplica-se não só a "alquil(o)" como também às porções "alquil(o)" de "alcoxilo", etc.

Quando uma variável qualquer (por exemplo arilo, R^2) ocorrer mais do que uma vez num constituinte qualquer, a sua definição para cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Para além disso, só

são permitidas combinações de substituintes e/ou de variáveis, quando dessas combinações resultarem compostos estáveis.

Alquilo representa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, possuindo o número de átomos de carbono designado. Sempre que não se designar o número de átomos de carbono, deve entender-se que se significa 1 a 20 carbonos.

Pretende-se que o termo halogéneo ou Halo inclua flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo fluoroalquilo representa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada tendo o número de átomos de carbono designado, substituída com um ou mais átomos de flúor. Sempre que não se designar o número de átomos de carbono, deve entender-se que se significa 1 a 20 carbonos.

Arilo refere-se a um sistema anelar mono- ou bicíclico possuindo um ou dois anéis aromáticos, incluindo, as não se limitando a, fenilo, naftilo, indenilo, tetra-hidronaftilo, indanilo, antracenilo, fluorenilo e outros semelhantes. O grupo arilo pode ser não substituído ou ser substituído com um, dois ou três substituintes seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxamida, mercapto, sulfidrilo, amino,

alquilamino, dialquilamino, sulfônico, sulfonamido, arilo e heteroarilo.

O termo heterociclo ou anel heterocíclico significa um qualquer sistema anelar heterocíclico com 3 a 7 átomos anelares, contendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O e S, tal como oxirano, oxetano, tetra-hidrofuran, tetra-hidropiran, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetra-hidropiridina, tetra-hidropirimidina, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopiran, morfolina, hidantoína, valerolactama, pirrolidinona, e outros semelhantes.

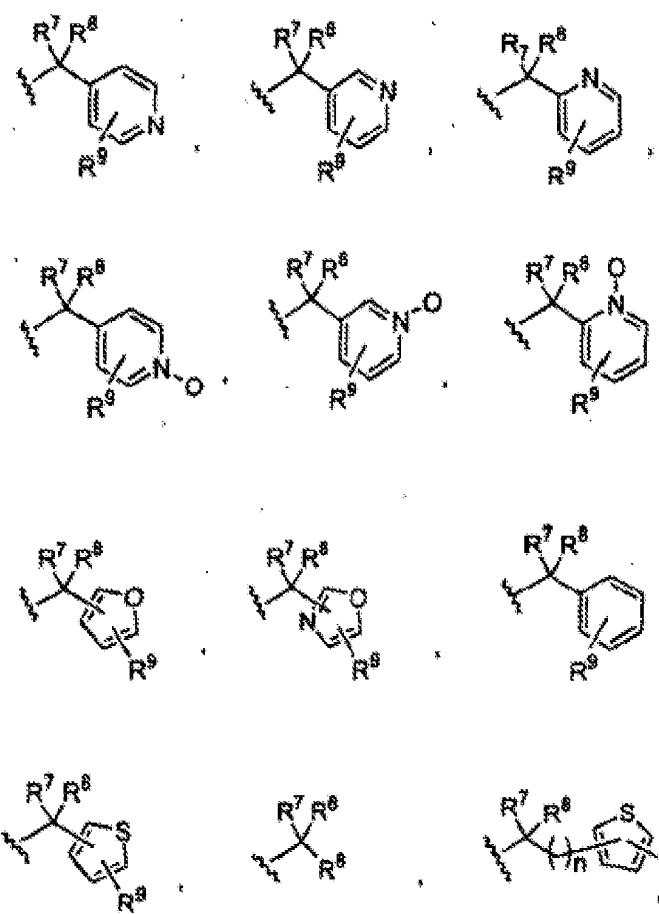
Pretende-se que a expressão grupo funcional heterocíclico ácido inclua grupos tais como pirrole, imidazole, triazole, tetrazole, e outros semelhantes.

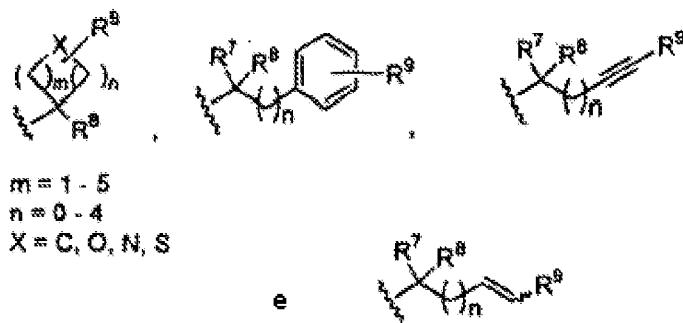
Heteroarilo refere-se a anéis aromáticos singelos ou benzofundidos com 5 ou 10 membros, constituído por 1 a 3 heteroátomos seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por O-, -S, e -N=, desde que os anéis não possua, átomos de oxigénio e/ou de enxofre adjacentes. O grupo heteroarilo pode ser não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxamida, sulfidrilo, amino, alquilamino e dialquilamino.

Podem formar-se N-óxidos em qualquer azoto terciário presente num substituinte R, ou em =N num anel de heteroarilo, e eles estão incluídos nos compostos com a fórmula I.

Os grupos preferidos que se descrevem adiante dizem respeito à fórmula A que precede imediatamente aqueles grupos preferidos.

Num grupo de compostos preferidos com a fórmula 1, A é seleccionado de entre o conjunto constituído por:

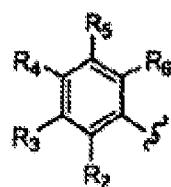




em que ,

R^7 e R^8 sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre alquilo e cicloalquilo tais como, por exemplo, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo e ciclo-hexilo, sendo metilo, etilo, t-butilo e isopropilo os mais preferidos, e R^9 seja seleccionado de entre uma ou mais espécies seleccionadas de entre o conjunto constituído por halogéneo (por exemplo Bromo, Flúor ou Cloro), CH_3 , CF_3 , ciano, $-OCH_3$, e NO_2 , e $n = 0 - 6$.

De preferência B seja:



em que

R^2 seja seleccionado de entre o conjunto constituído por OH , $NHC(O)R^{13}$ e $NHSO_2R^{13}$;

R^3 seja seleccionado de entre o conjunto constituído por $SO_2NR^{13}R^{14}$, NO_2 , ciano, $C(O)NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} ; e $C(O)OR^{13}$;

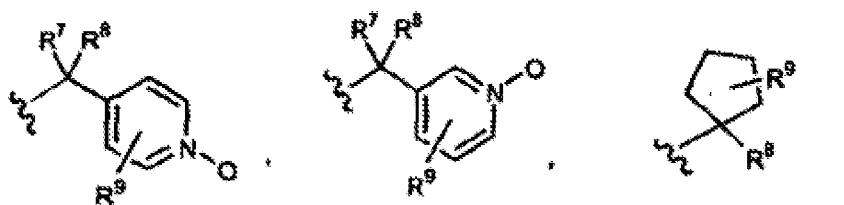
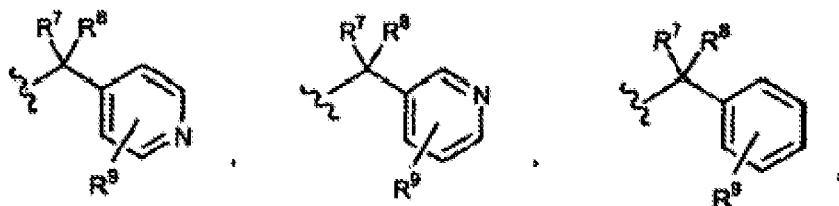
R^4 seja seleccionado de entre o conjunto constituído por H, NO_2 , ciano e CF_3 ;

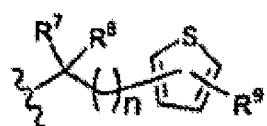
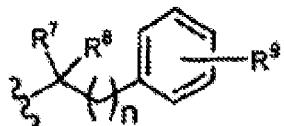
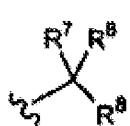
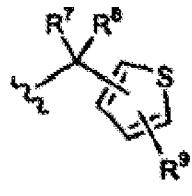
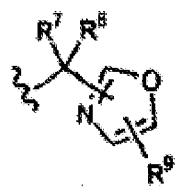
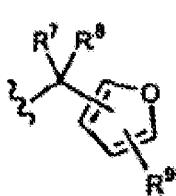
R^5 seja seleccionado de entre o conjunto constituído por H, CF_3 , NO_2 , halogéneo e ciano; e

R^6 seja seleccionado de entre o conjunto constituído por H, alquilo e CF_3 .

R^{13} e R^{14} sejam seleccionados independentemente de entre metilo, etilo e isopropilo ou, quando tomados em conjunto, R^{13} e R^{14} formem um anel heterocíclico com 3 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre O, S e N, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 .

Mais preferivelmente, A seja seleccionado de entre:

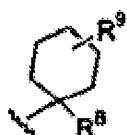
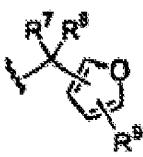
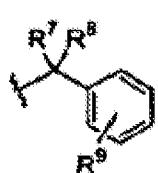




e



De preferência, A seja seleccionado de entre:



De preferência, para os compostos da invenção presente,

R^2 seja $-OH$;

R^3 seja $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 seja H ;

R^5 seja H ou ciano;

R^6 seja H ou aquilo;

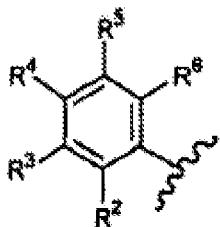
R^7 , R^8 sejam seleccionados independentemente de entre H, metilo, etilo, isopropilo e t-butilo;

R^{13} e R^{14} sejam seleccionados independentemente de entre metilo e etilo.

Descrevem-se adiante mais concretizações representativas dos novos compostos desta invenção. Numeraram-se as concretizações afim de facilitar referências a elas.

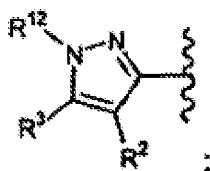
A concretização N°. 47 diz respeito a compostos com a Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:

(1)

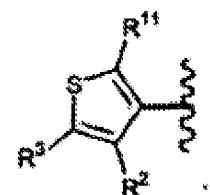


desde que para este grupo R^3 seja $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

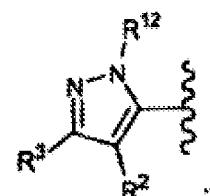
(2)



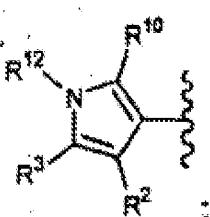
(3)



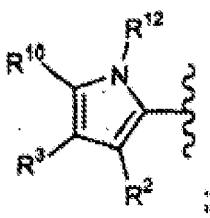
(4)



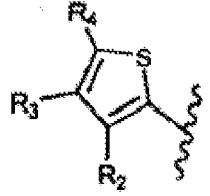
(5)



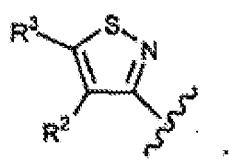
(6)



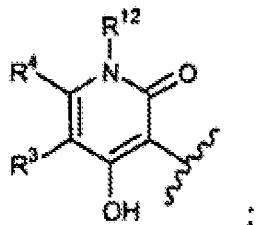
(7)



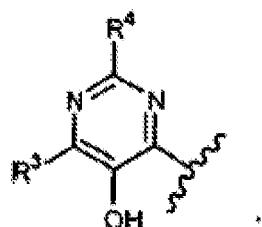
(8)



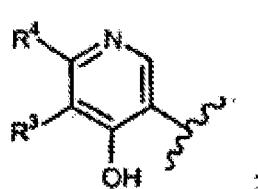
(9)



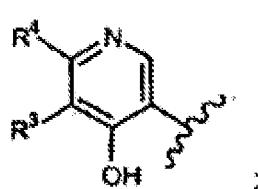
(10)



(11)

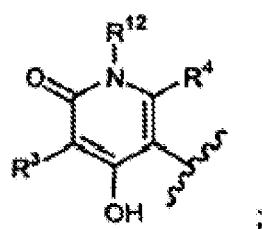


(12)



e

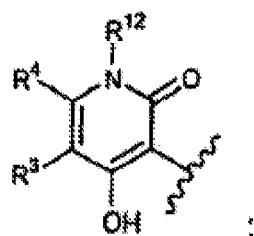
(13)



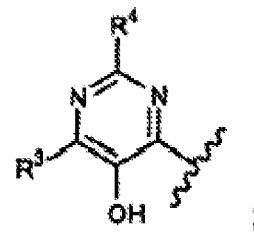
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA.

A concretização Nº. 48 diz respeito a compostos com a Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:

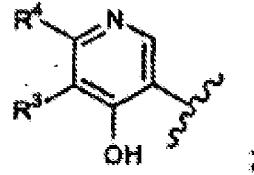
(1)



(2)

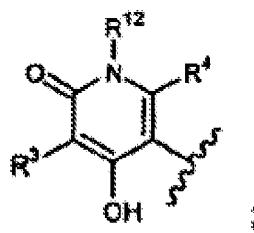


(3)



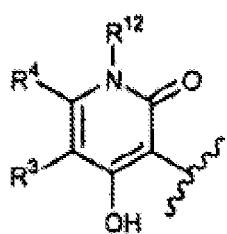
e

(4)



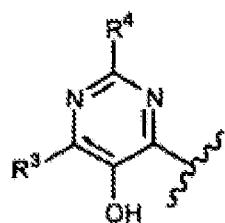
em que todos os outros substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA.

A concretização Nº. 49 diz respeito a compostos of Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



em que todos os substituintes sejam tal como definidos para a Fórmula IA.

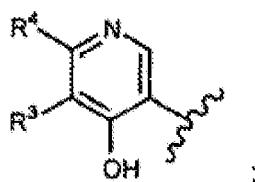
A concretização Nº. 50 diz respeito a compostos com a Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a Fórmula IA.

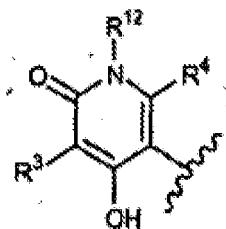
A concretização Nº. 51 diz respeito a compostos

com a Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



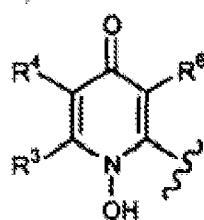
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a Fórmula IA.

A concretização Nº. 52 diz respeito a compostos com a Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a Fórmula IA.

A concretização Nº. 53 diz respeito a compostos com a Fórmula IA em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:



em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a Fórmula IA.

A concretização Nº. 54 diz respeito a qualquer uma das concretizações Nºs. 48 a 53 em que o composto com a Fórmula IA seja um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A concretização Nº. 55 diz respeito a qualquer uma das concretizações Nºs. 48 a 53 em que o composto com a Fórmula IA seja um sal de sódio.

A concretização Nº. 56 diz respeito a qualquer uma das concretizações Nºs. 48 a 53 em que o composto com a Fórmula IA seja um sal de cálcio.

A concretização Nº. 57 diz respeito a uma composição farmacêutica contendo pelo menos um (por exemplo 1 a 3, em geral 1) composto com a Fórmula IA tal como se descreveu em qualquer uma das concretizações Nºs. 48 a 53, em combinação com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A concretização Nº. 58 diz respeito a um método de se tratar qualquer uma das doenças que se descreveram acima, que inclua administrar-se a um paciente que necessite de um tal tratamento uma quantidade eficaz (por exemplo uma quantidade eficaz do ponto de vista

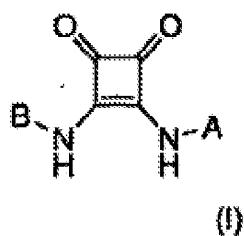
terapêutico) de um composto com a fórmula IA tal como se descreveu em qualquer uma das concretizações N^os. 48 a 53. As doenças a que se faz referência nesta concretização são aquelas que se descreveram nos métodos de tratamento que utilizam compostos com a Fórmula I.

A concretização N^o. 59 diz respeito à utilização de um composto com a Fórmula IA tal como descrita em qualquer uma das concretizações N^os. 48 a 53, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das doenças descritas acima. As doenças a que se faz referência nesta concretização são aquelas que se descreveram nos métodos de tratamento que utilizam compostos com a Fórmula I.

Lisboa, 25 de Julho de 2007

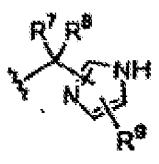
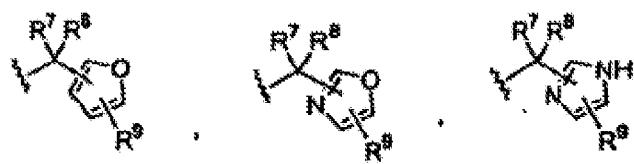
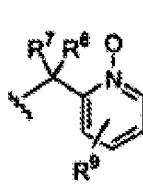
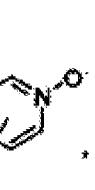
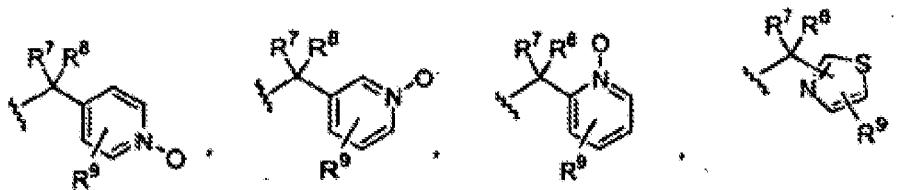
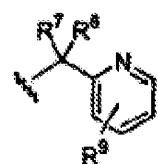
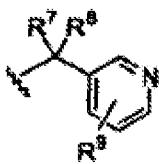
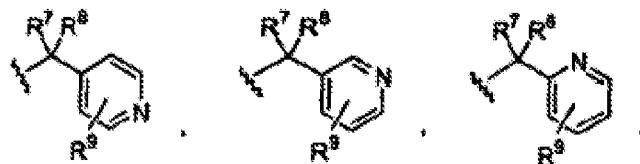
REIVINDICAÇÕES

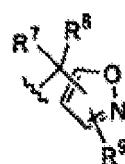
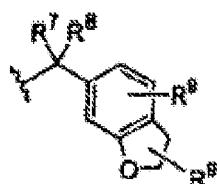
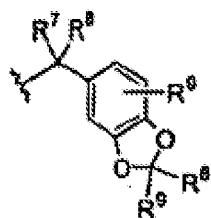
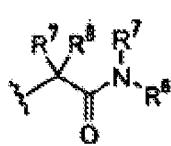
1. Um composto com a fórmula



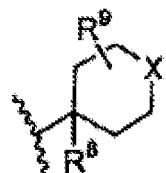
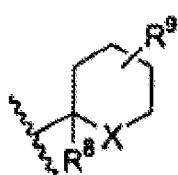
ou um seu sal ou um solvato aceitável do ponto de vista farmacêutica em que

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por

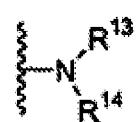




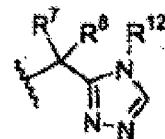
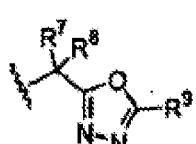
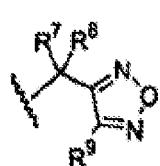
$n = 0 - 6$

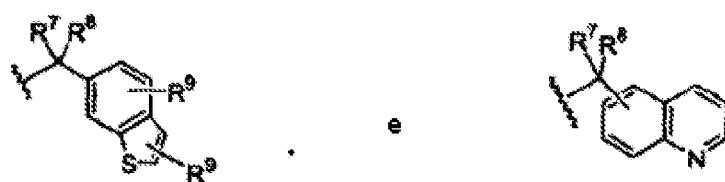
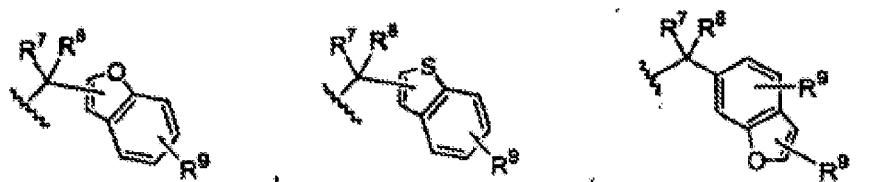
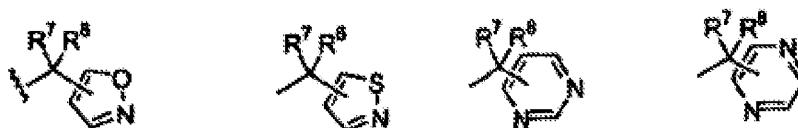
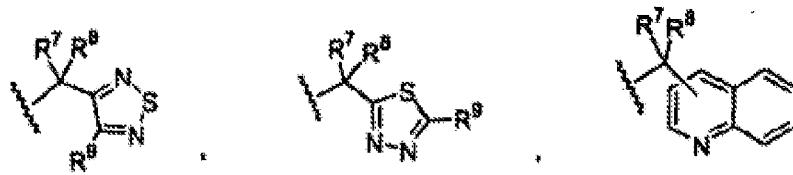


X=-O-, -NH-, -S-

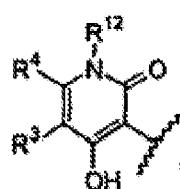
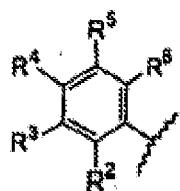


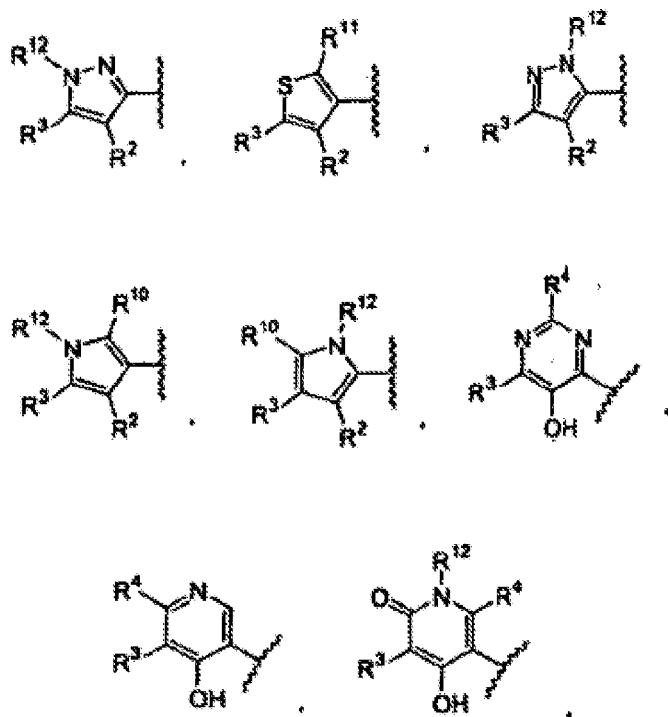
$n=1-5$



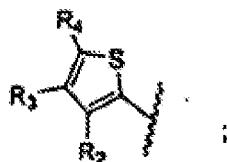


B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por





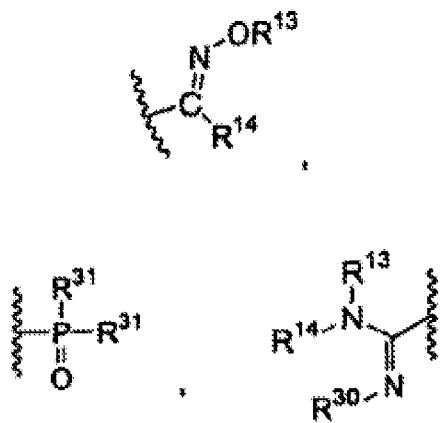
e



R² seja OH;

R³ seja seleccionado de entre o conjunto constituído por -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴ e -C(O)NR¹³OR¹⁴;

R⁴ seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, ciano, halogéneo, alquilo, alcoxilo, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴,



$-NHC(O)R^{17}$, arilo não substituído ou substituído, e heteroarilo não substituído ou substituído

em que os substituintes do grupo R^4 substituído sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R^9 ;

os R^5 e R^6 sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, ciano, um grupo arilo substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarilo não substituído ou substituído,

em que os substituintes nos grupos R^5 e R^6 substituídos sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R^9 ;

os R^7 e R^8 sejam iguais ou diferentes e sejam

seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilaquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquilalquilo substituído ou não substituído, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluoroalquilo, alcinilo, alcinilalquilo, alcenilo, alcenilalquilo e cicloalcenilo,

em que os substituintes dos grupos R^7 e R^3 substituídos sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por

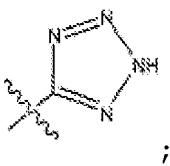
- a) H,
- b) halogéneo,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- j) $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$,
- k) $-\text{Si}(\text{arilo})_3$,
- l) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$,
- m) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- n) $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- o) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

- p) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$;
- q) $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$;
- r) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- s) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$;
- t) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cilcoalquilalquilo;

R^9 seja seleccionado independentemente de entre 1-6 do conjunto constituído por:

- a) $-\text{R}^{13}$,
- b) halogéneo,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$;
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$; e
- o)



os R^{10} e R^{11} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N-R^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ e ciano;

R^{12} seja hidrogénio, $-OC(O)R^{13}$, ou um arilo não substituído ou substituído, um heteroarilo não substituído ou substituído, um arilalquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilo não substituído ou substituído, um alquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilalquilo não substituído ou substituído ou um heteroarilalquilo não substituído ou substituído,

em que os substituintes dos grupos R^{12} substituídos sejam iguais ou diferentes e seja seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R^9 ;

os R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído,

cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, e fluoroalquilo substituído ou não substituído, ou

R^{13} e R^{14} possam ser tomados em conjunto quando ambos se ligam a um átomo de azoto, para formar um anel heterocíclico com 3 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto,

em que os substituintes nos grupos R^{13} e R^{14} substituídos sejam iguais ou diferentes e seleccionados independentemente de entre 1-6 de entre H, alquilo, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e halogéneo;

R^{15} e R^{16} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, cicloalquilo e heteroarilo;

R^{17} seja $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ cicloalquilo ou $-SO_2$ heteroarilo;

R^{30} seja alquilo, cicloalquilo, -CN, $-NO_2$, ou $-SO_2R^{15}$;

os R^{31} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído

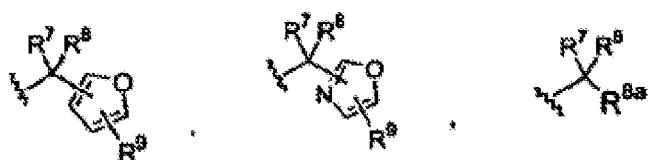
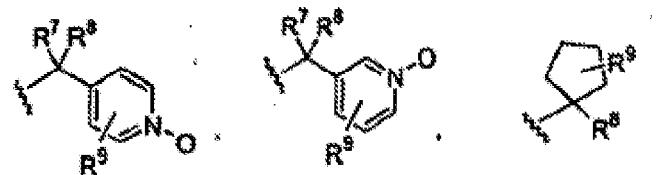
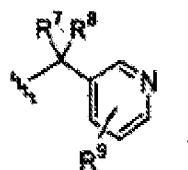
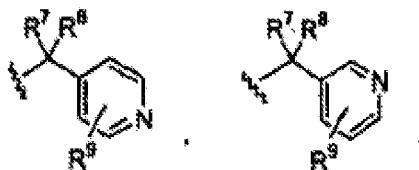
por alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, e cicloalquilo substituído ou não substituído;

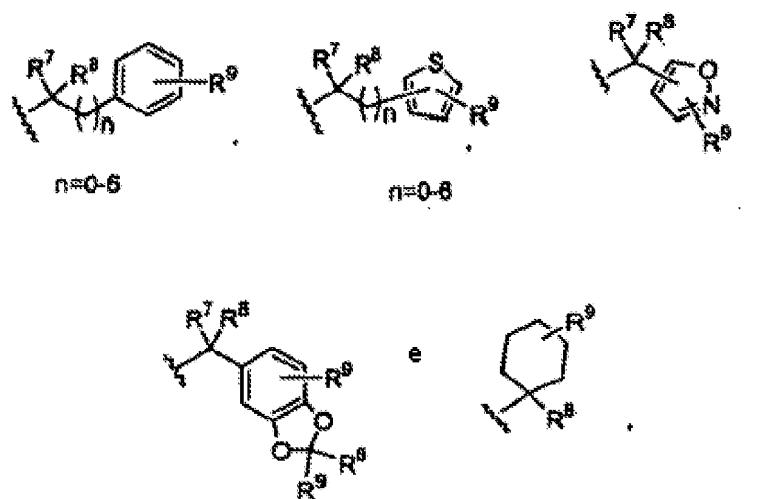
em que os substituintes dos grupos R³¹ substituídos sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre 1-6 grupos R⁹; e

t seja 0, 1, ou 2.

2. O composto da reivindicação 1, em que

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:





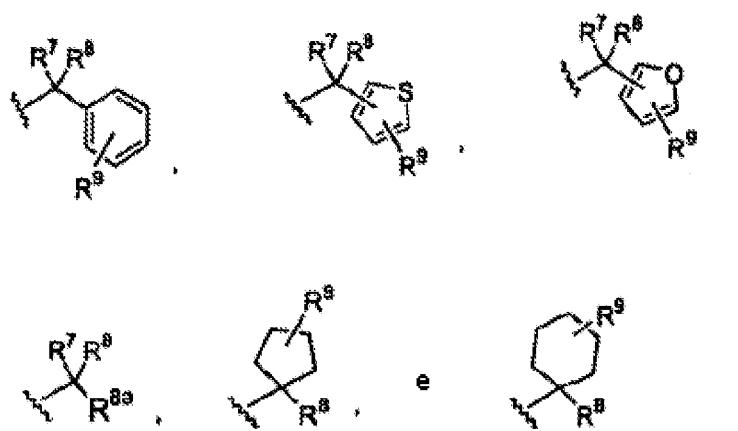
em que

R^7 seja H, fluoroalquilo, alquilo ou cicloalquilo;

R^8 seja H, alquilo, $-CF_2CH_3$ ou $-CF_3$;

R^9 seja H, F, Cl, Br, alquilo ou $-CF_3$.

3. O composto da reivindicação 1, em que A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por



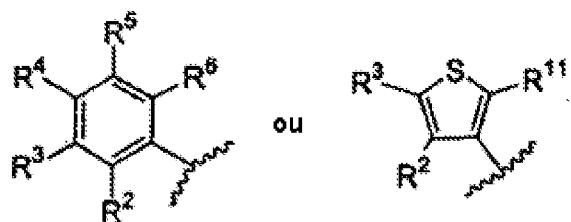
em que

R^7 seja H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metilo, etilo, isopro-
pilo, ciclopropilo ou t-butilo;

R^8 seja H;

R^9 seja H, F, Cl, Br, alquilo ou $-CF_3$, e

B seja



em que

R^2 seja OH;

R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 seja H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$ ou $-CF_3$; e

R^6 seja H, alquilo ou $-CF_3$;

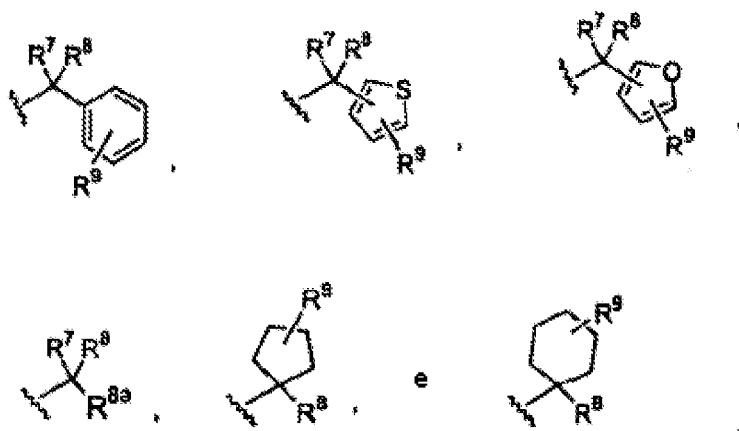
R^{11} seja H, halogéneo ou alquilo; e

R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes e sejam independentemente metilo, etilo ou isopropilo; ou

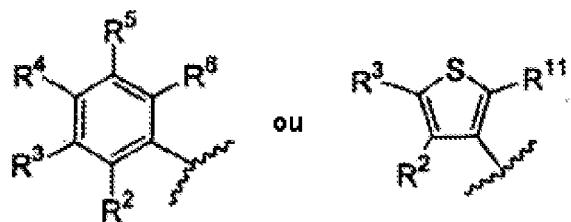
R^{13} e R^{14} quando tomados em conjunto com o azoto a que se ligam nos grupos $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ formam de preferência um anel heterocíclico saturado com 3 a 7 elementos, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente mais um ou dois heteroátomos cada um dos quais seleccionado independentemente de entre O, S ou NR^{18} , em que R^{18} seja seleccionado de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ e $-C(O)NR^{19}R^{20}$, em que R^{19} e R^{20} sejam iguais ou diferentes e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre alquilo, arilo e heteroarilo, em que os substituintes dos substituintes ciclizados R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes, e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre 1 a 3 alquilo, arilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e halogéneo, e em que R^{15} e R^{16} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

4. O composto da reivindicação 1, em que

A seja selecionado de entre o conjunto constituído por



e B seja:



em que:

R^2 seja OH;

R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 seja H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$ ou $-CF_3$;

R⁵ seja H, halogéneo, -NO₂, ciano ou CF₃;

R⁶ seja H, alquilo ou -CF₃;

R⁷ seja H, -CF₃, -CF₂CH₃, metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo ou t-butilo;

R⁸ seja H;

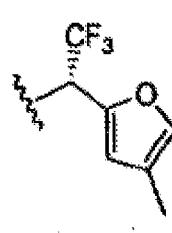
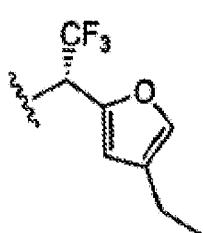
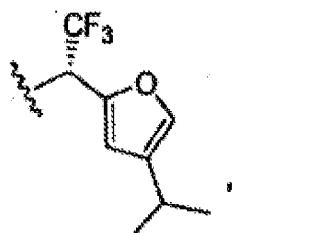
R⁹ seja H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, ou CF₃;

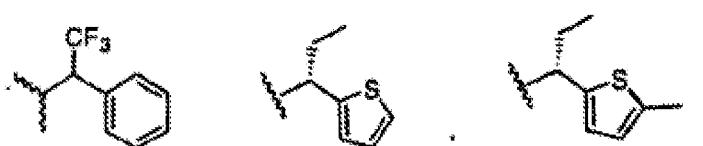
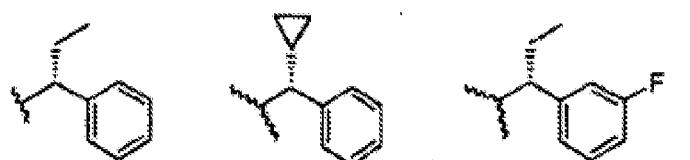
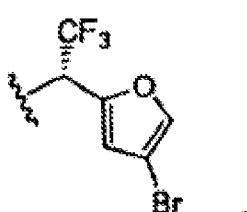
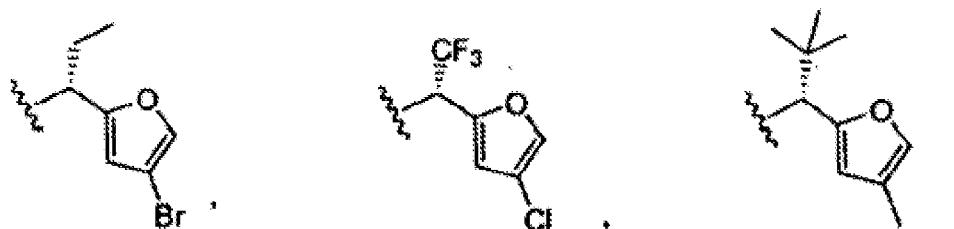
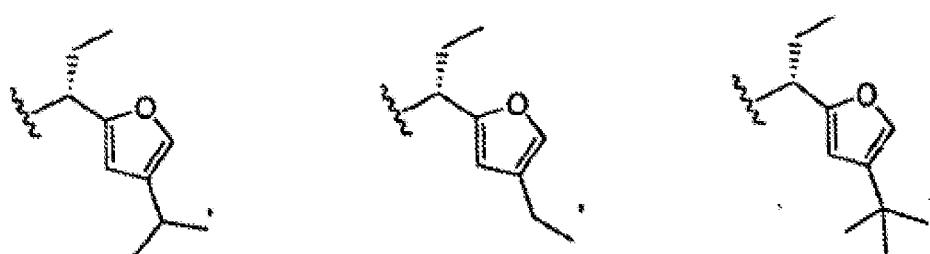
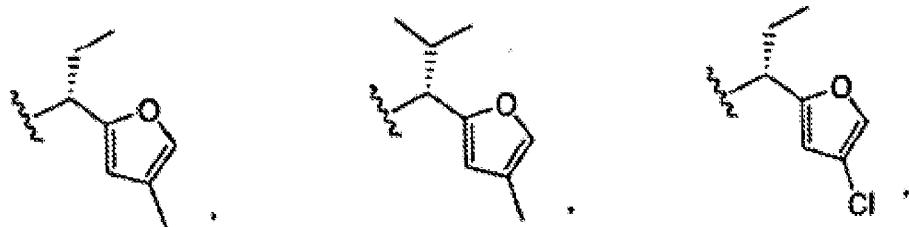
R¹¹ seja H, halogéneo ou alquilo; e

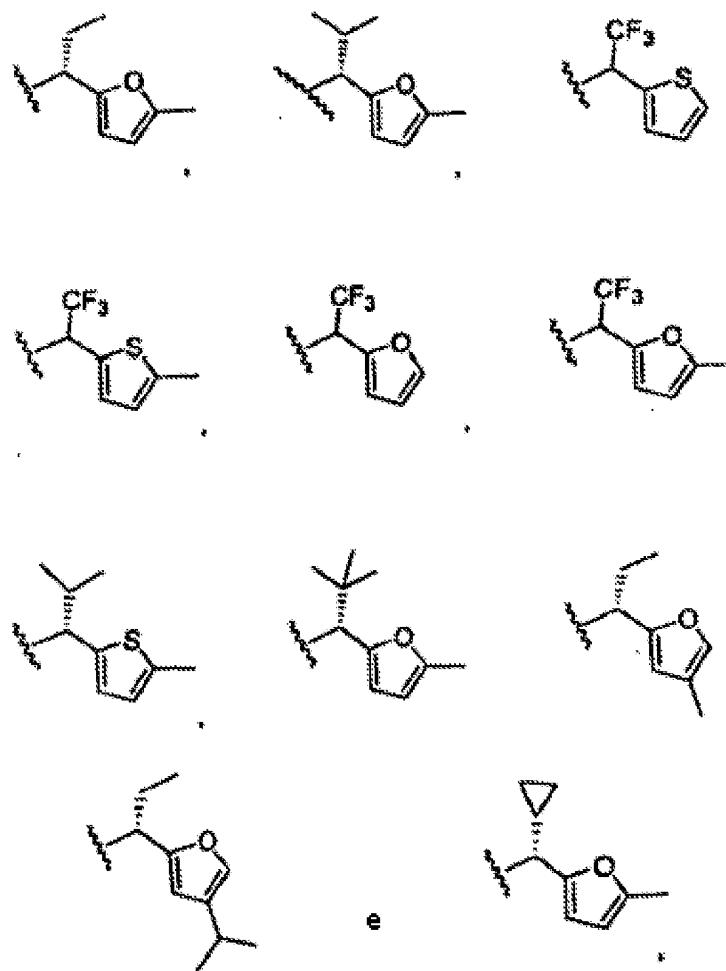
R¹³ e R¹⁴ sejam independentemente metilo ou etilo.

5. O composto da reivindicação 1, em que

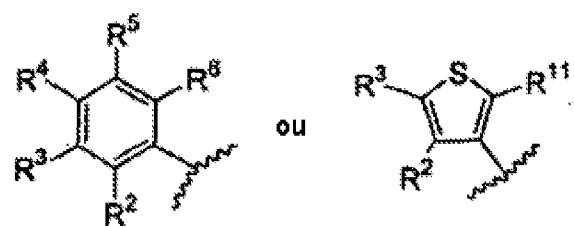
A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por







e B seja



em que:

R² seja OH;

R³ seja -C(O)NR¹³R¹⁴;

R⁴ seja H, -CH₃ ou -CF₃;

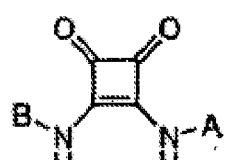
R^5 seja H, ou ciano;

R^6 seja H, $-CH_3$ ou $-CF_3$;

R^{11} seja H; e

R^{13} e R^{14} sejam metilo.

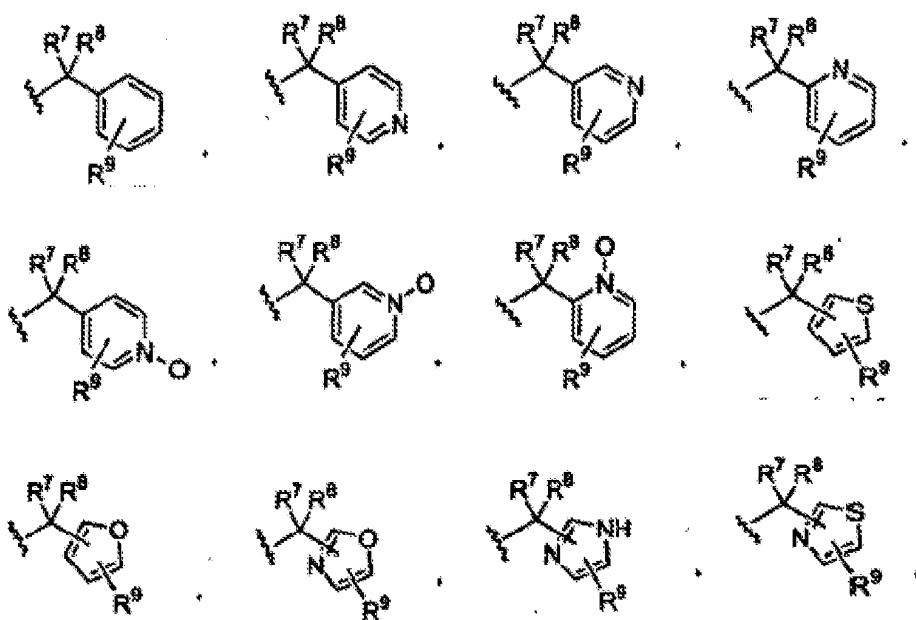
6. Um composto com a fórmula

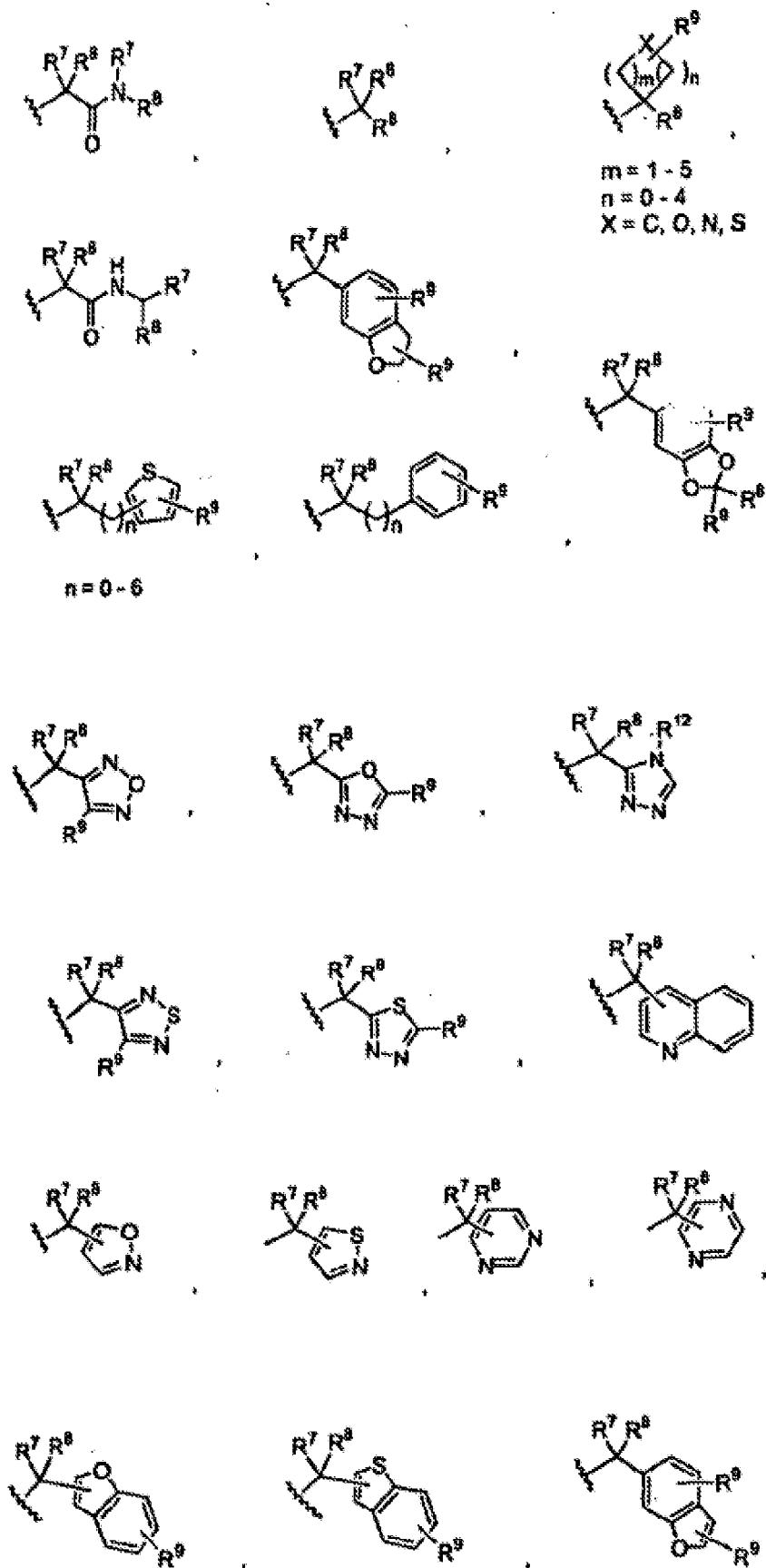


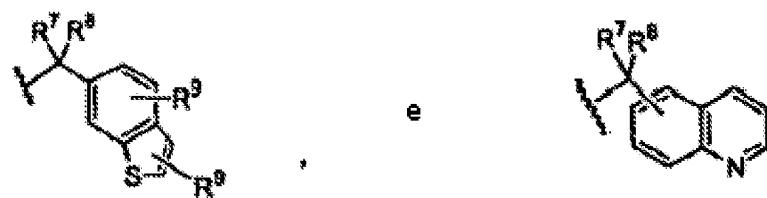
(I)

ou um sal ou um solvato aceitável do ponto de vista farmacêutico do composto, em que

A seja seleccionado de entre:







em que,

R^7 e R^8 sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, fluoroalquilo, alcinilo, alcenilo e cicloalcenilo,

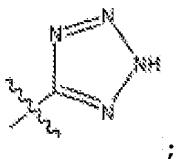
em que os referidos substituintes R^7 e R^8 sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por:

- a) ciano;
- b) $-CO_2R^7$,
- c) $-CONR^7R^8$,
- d) $-SO_2NR^7R^8$,
- e) $-SO_2R^7$;
- f) $-NO_2$,
- g) $-CF_3$,
- h) $-OR^7$,
- i) $-NR^7R^8$,

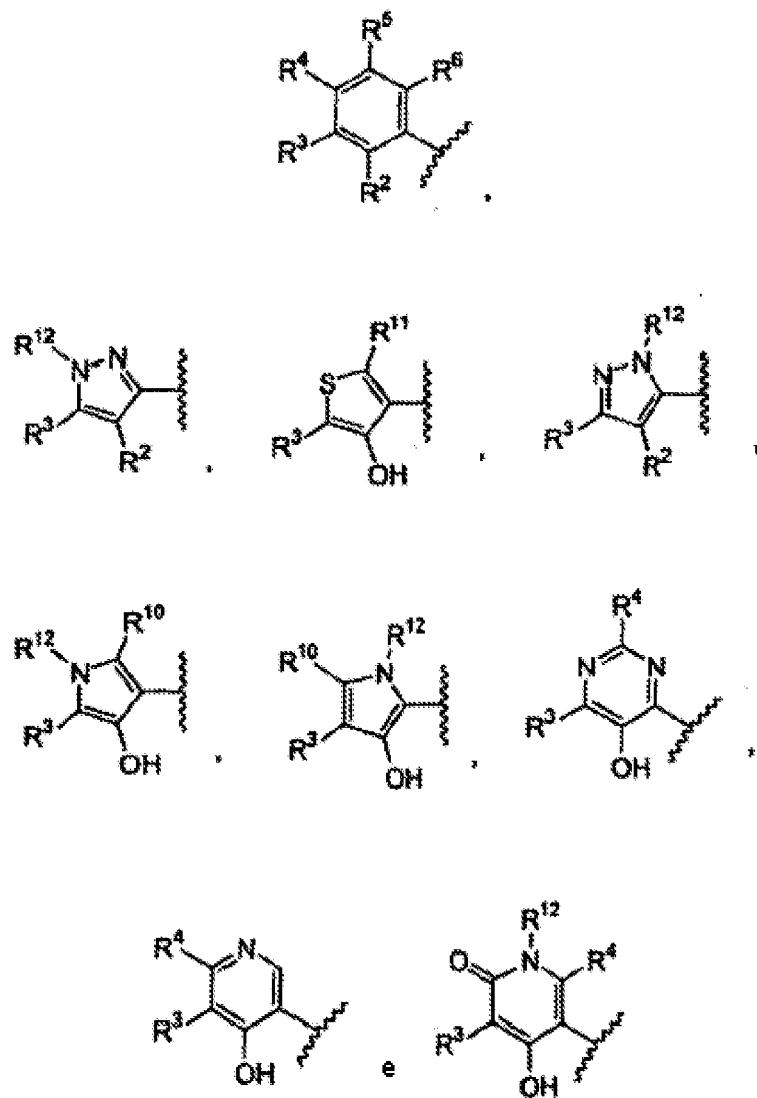
- j) $-O(C=O)R^7;$
- k) $-O(C=O)NR^7R^8,$ e
- l) halogéneo;

R^9 seja seleccionado de entre um ou mais grupo constituídos por:

- d) $R^7;$
- e) $R^8;$
- f) halogéneo;
- d) $-CF_3;$
- e) $-COR^7;$
- f) $-OR^7;$
- g) $-NR^7R^8,$
- h) $-NO_2,$
- i) $-CN,$
- j) $-SO_2R^7,$
- k) $-SO_2NR^7R^8;$
- l) $-NR^7COR^8;$
- m) $-CONR^7R^8;$
- n) $-NR^7CO_2R^8;$
- o) $-CO_2R^7;$ e
- p)



B seja um grupo arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, seleccionado de entre:



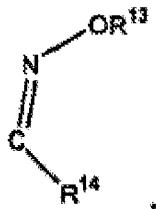
em que,

R^2 seja OH;

R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 seja hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo,

$-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)R}^{13}$, $-\text{C(O)OR}^{13}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$,



ciano, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituídos;

em que os substituintes dos grupos substituídos opcionalmente sejam iguais ou diferentes e sejam selecionados independentemente de entre 1 ou mais grupos R^9 ;

R^5 e R^6 sejam independentemente hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)R}^{13}$, $-\text{C(O)OR}^{13}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, ciano, um grupo arilo ou heteroarilo opcionalmente substituídos;

em que os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos possam ser seleccionados de entre um ou mais grupos R^9 ;

R^{10} e R^{11} representem independentemente hidrogénio, halogéneo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C(O)OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC(O)R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{N}-$

$R^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ ou ciano;

R^{12} seja hidrogénio, $-OC(O)R^{13}$, ou um grupo arilo, um grupo heteroarilo, um grupo arilalquilo, um grupo cicloalquilo, um grupo alquilo, um grupo cicloalquilalquilo ou um grupo heteroarilalquilo, opcionalmente substituídos;

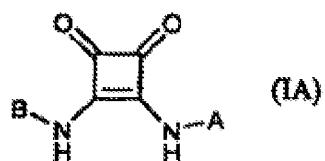
R^{13} e R^{14} sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, e fluoroalquilo, ou

R^{13} e R^{14} quando tomados em conjunto formam um anel heterocíclico com 3 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto, e

em que os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos possam ser seleccionados de entre um ou mais grupos R^9 ; e

t seja 1 ou 2.

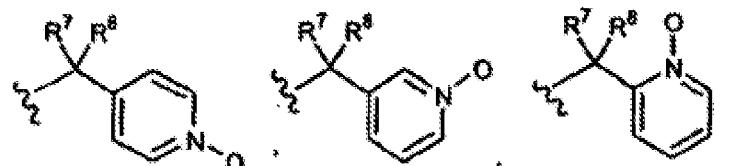
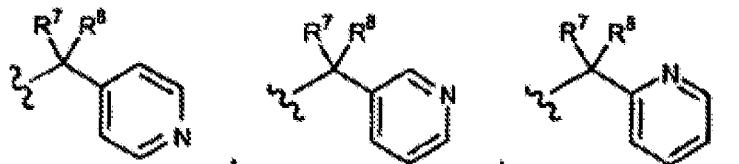
7. Um composto com a fórmula IA

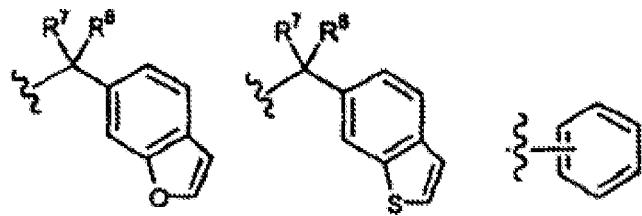
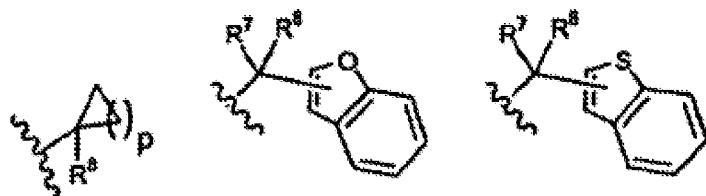
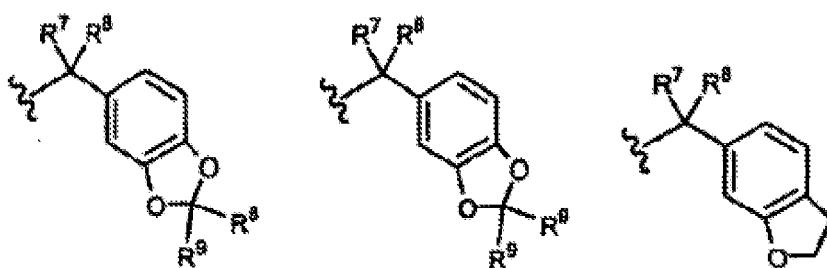


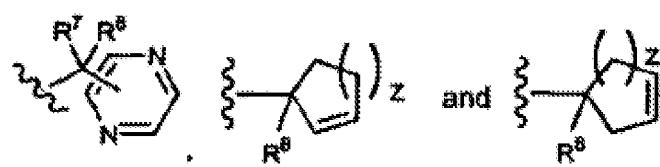
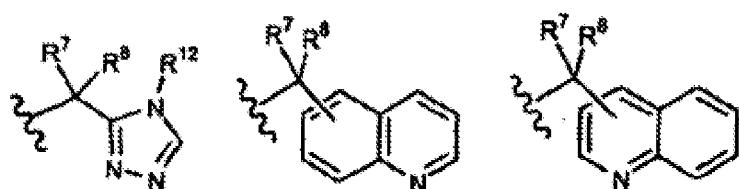
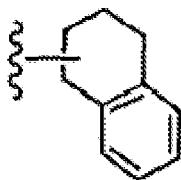
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, ou um solvato destes, em que:

A seja seleccionado de entre o conjunto constituído por:

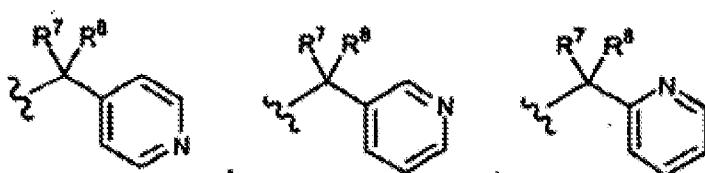
(1)

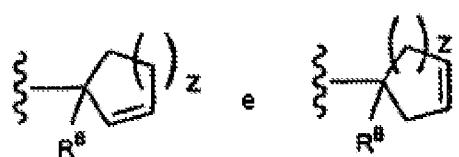
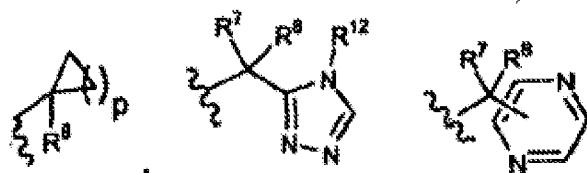
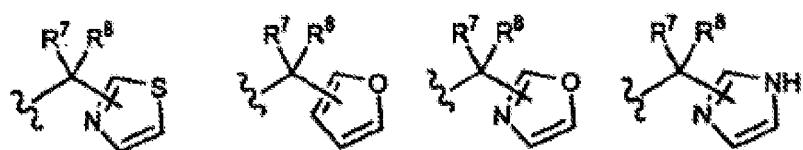
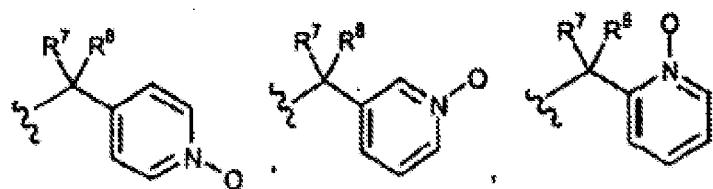






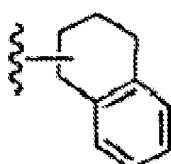
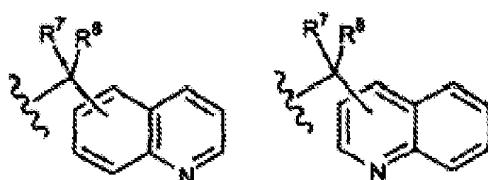
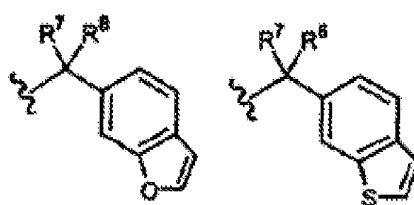
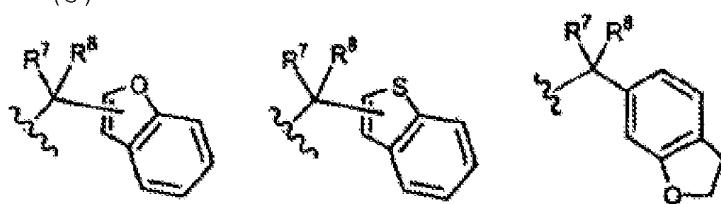
(2)





em que os anéis acima dos grupos A referidos sejam substituídos com 1 a 6 substituintes, cada um dos quais seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R⁹;

(3)

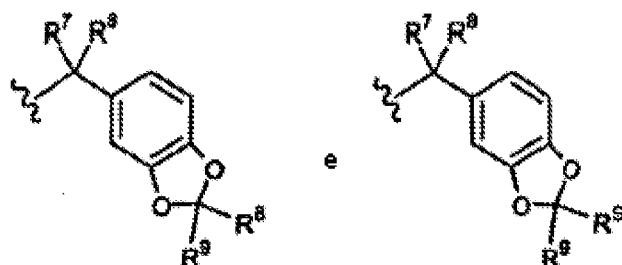


e



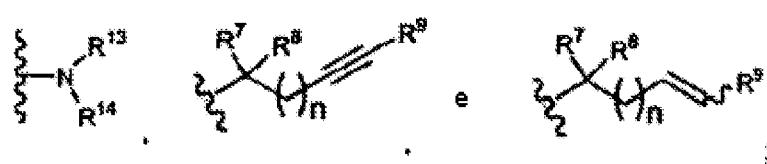
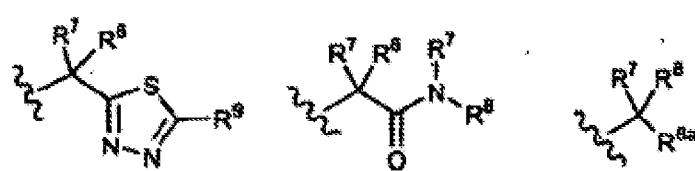
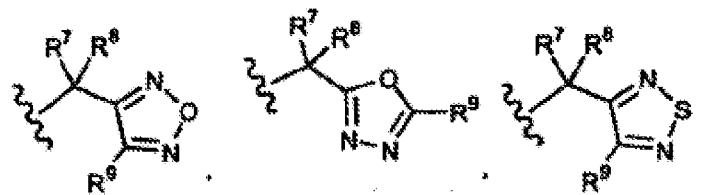
em que um ou ambos os anéis acima dos grupos A referidos sejam substituídos com 1 a 6 substituintes, cada um dos quais seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R⁹;

(4)

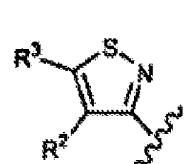
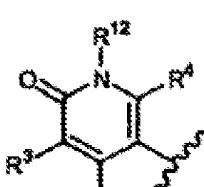
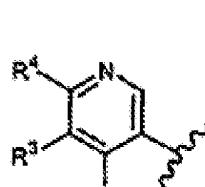
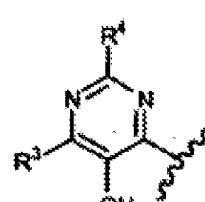
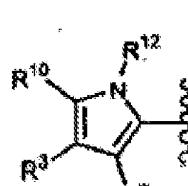
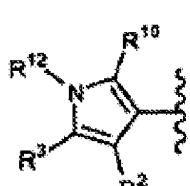
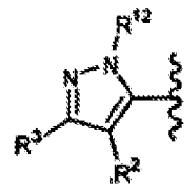
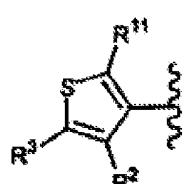
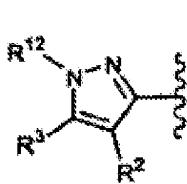
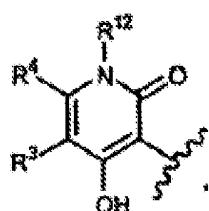
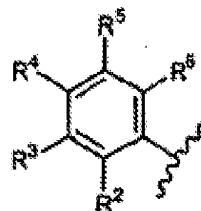


em que os anéis acima dos grupos A referidos sejam substituídos com 1 a 3 substituintes, cada um dos quais seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R⁹; e

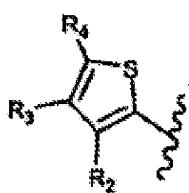
(5)



B seja seleccionado de entre o conjuntop
constituído por



e

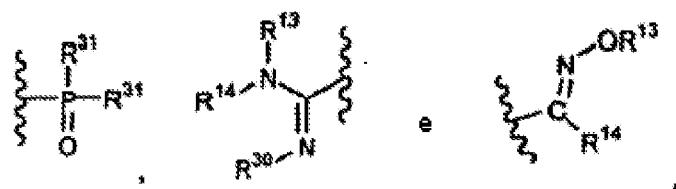


n seja 0 a 6; p seja 1 a 5; X seja O, NH, ou S, Z seja 1 a 3;

R² seja OH;

R³ seja seleccionado de entre o grupo constituído por -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴ ou -C(O)NR¹³OR¹⁴;

R⁴ seja seleccionado de entre o grupo constituído por hidrogénio, ciano, halogéneo, alquilo, alcoxilo, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído,



em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo arilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R⁹; e em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo heteroarilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R⁹;

os R⁵ e R⁶ sejam iguais ou diferentes e sejam

seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, ciano, um grupo arilo substituído ou não substituído e ou um grupo heteroarilo não substituído ou substituído; em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo arilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R^9 ; e em que existam 1 a 6 substituintes no referido grupo heteroarilo sendo cada substituinte seleccionado independentemente de entre o conjunto dos grupos R^9 ;

os substituintes R^7 e R^8 sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilaquilo substituído ou não substituído,, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, alcenilo, alcenilo, alcenilalquilo e cicloalcenilo; em que existam um ou mais (por exemplo 1 a 6) substituintes nos grupos R^7 e R^3 substituídos, em que cada substituinte seja seleccionado de entre o conjunto constituído por

- a) halogéneo,
- b) $-CF_3$,
- c) $-COR^{13}$,
- d) $-OR^{13}$

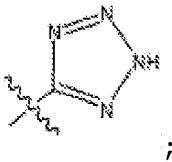
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- f) $-\text{NO}_2$,
- g) $-\text{CN}$,
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$, em que cada alquilo seja seleccionado independentemente,
- j) $-\text{Si}(\text{arilo})_3$, em que cada alquilo seja seleccionado independentemente,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, em que cada R^{13} seja seleccionado independentemente,
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC(=O)}\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{O(C=O)NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{14}$, e
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por: hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

cada R^9 seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por:

- a) $-\text{R}^{13}$,
- b) halogéneo,
- c) $-\text{CF}_3$,

- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$;
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$;
- o)



p) alquilo substituído com um ou mais (por exemplo com um) grupos $-\text{OH}$ (por exemplo $-(\text{CH}_2)_q$, em que q seja 1-2, normalmente 1 a 2, de preferência 1),

q) alquilo substituído com um ou mais (por exemplo um) grupos $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (por exemplo $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, em que seja 1-2, normalmente 1 a 2, de preferência 1),

r) $- \text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ (por exemplo, R^{13} seja H e R^{14} seja alquilo, tal como metilo);

os R¹⁰ e R¹¹ sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OH, -C(O)OR¹³, -SH, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³, e ciano;

R¹² seja seleccionado de entre o conjunto constituído por hidrogénio, -OC(O)R¹³, um arilo não substituído ou substituído, um heteroarilo não substituído ou substituído, um arilalquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilo não substituído ou substituído, um alquilo não substituído ou substituído, um cicloalquilalquilo não substituído ou substituído ou um heteroarilalquilo não substituído ou substituído; em que existam 1 a 6 substituintes nos grupos R¹² substituídos, e cada substituinte seja seleccionado independentemente de entre 1-6 grupos R⁹;

os R¹³ e R¹⁴ sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, heterocíclico substituído ou não substituído, fluoroalquilo substituído ou não substituído, e heterocicloalquilo substituído ou não substituído; em que existam 1 a 6 substituintes nos referidos grupos R¹³ e R¹⁴ substituídos, e cada substituinte seja seleccionado independentemente de

entre o conjunto formado por alquilo, $-CF_3$, $-OH$, alcoxilo, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-N(R^{40})_2$, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ desde que o R^{15} não seja H, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e halogéneo; ou

R^{13} e R^{14} quando tomados em conjunto com o azoto a que se ligam nos grupos $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ formam um anel heterocíclico saturado, não substituído ou substituído, (de preferência um anel heterocíclico com 3 a 7 elementos) contendo opcionalmente mais um heteroátomo seleccionado de entre O, S ou NR^{18} ; em que existam 1 a 3 substituintes nos grupos substituintes ciclizados R^{13} e R^{14} (isto é, existam 1 a 3 substituintes no anel formado quando os grupos R^{13} e R^{14} sejam tomados em conjunto com o azoto a que se ligam), sendo cada um destes substituintes seleccionado independentemente de entre 1 a 3 alquilo, arilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcossalcoxilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-CO(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ desde que R^{15} não seja H, $-NHC(O)R^{15}R^{16}$ e um grupo heterocicloalcenilo;

cada R^{15} e R^{16} seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por H, alquilo, arilo, cicloalquilo e heteroarilo;

R^{17} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ cicloalquilo ou $-SO_2$ heteroarilo;

R^{18} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por: H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ e $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

cada R^{19} e R^{20} seja seleccionado de entre o conjunto constituído por: alquilo, arilo e heteroarilo;

R^{30} seja alquilo, cicloalquilo, -CN, $-NO_2$, ou $-SO_2R^{15}$, desde que R^{15} não seja H;

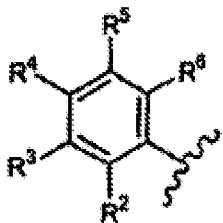
cada R^{31} seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por alquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, e cicloalquilo substituído ou não substituído; em que existam 1 a 6 substituintes nos grupos R^{31} substituídos, e cada um deles seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído pelos grupos R^9 ; e

cada R^{40} seja seleccionado independentemente de entre o conjunto constituído por: H, alquilo e cicloalquilo; e

t seja 0, 1, ou 2.

8. Um composto tal como definido na reivindicação 7, em que B seja seleccionado de entre o conjunto constituído por :

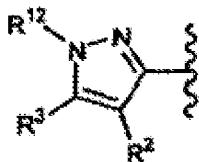
(1)



em que R^3 seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$:

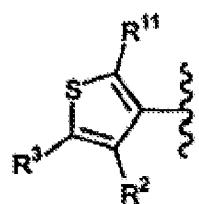
e todos os outros susbtuientes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(2)



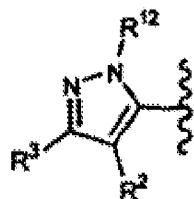
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(3)



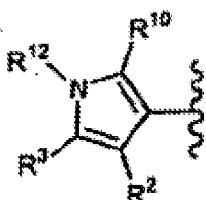
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(4)



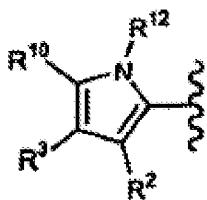
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(5)



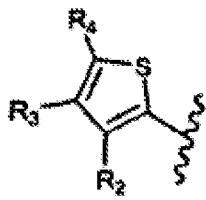
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(6)



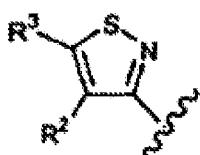
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(7)



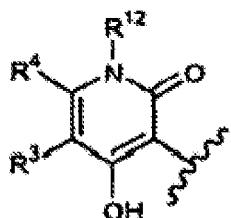
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(8)



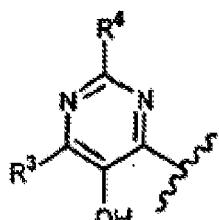
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(9)



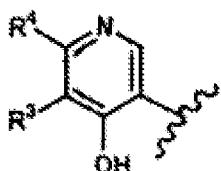
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(10)



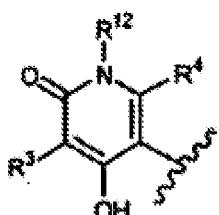
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7;

(12)



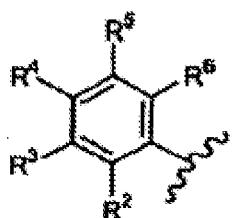
em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7; e

(13)



em que todos os substituintes sejam tal como foram definidos para a fórmula IA na Reivindicação 7.

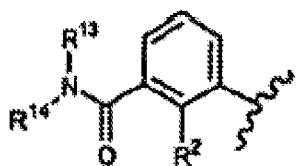
9. O composto da reivindicação 7, em que B seja:



e R³ seja $-C(O)NR^{13}R^{14}$.

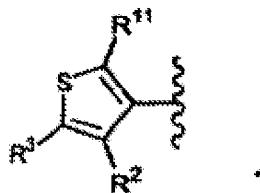
10. O composto da reivindicação 9, em que R¹³ e R¹⁴ sejam ambos grupos alquilo iguais ou diferentes.

11. O composto da reivindicação 7, em que B seja:



12. O composto da reivindicação 11, em que R^{13} e R^{14} sejam ambos grupos alquilo iguais ou diferentes.

13. O composto da reivindicação 7, em que B seja:



14. O composto da reivindicação 13, em que R^{11} seja H.

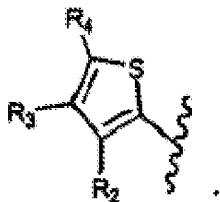
15. O composto da reivindicação 13 ou da 14, em que R^3 seja $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

16. O composto de qualquer uma das reivindicações 13 a 15, em que R^{13} e R^{14} sejam seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por alquilo, heteroarilo não substituído e heteroarilo substituído.

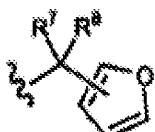
17. O composto da reivindicação 16, em que um de entre R^{13} e R^{14} seja alquilo.

18. O composto da reivindicação 17, em que o alquilo referido seja metilo.

19. O composto da reivindicação 7, em que B seja



20. O composto de qualquer uma das reivindicações 7 a 19, em que A seja.



em que o anel furânico seja não substituído ou seja substituído.

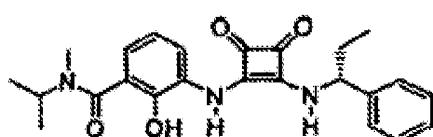
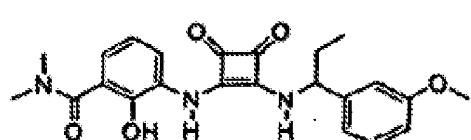
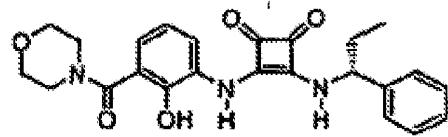
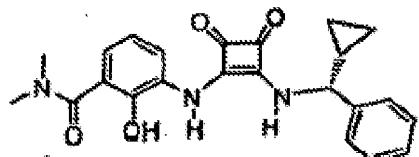
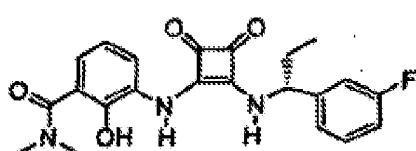
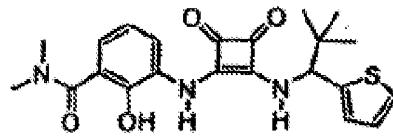
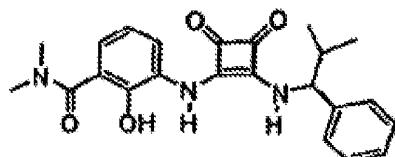
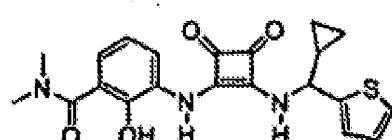
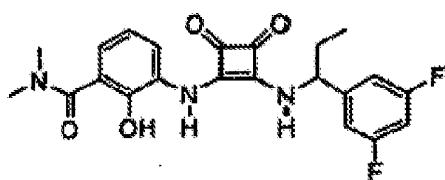
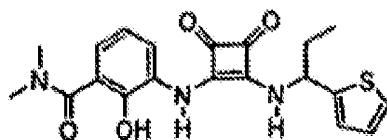
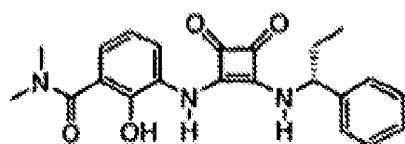
21. O composto da reivindicação 20, em que o anel furânico seja substituído.

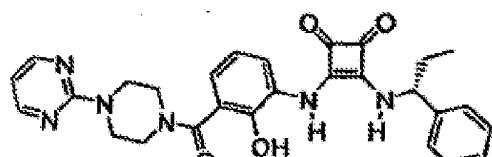
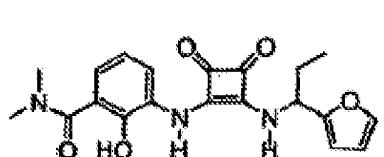
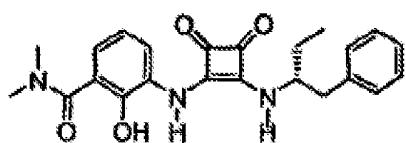
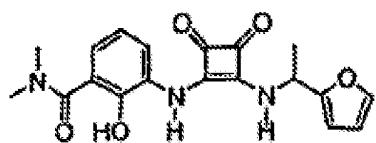
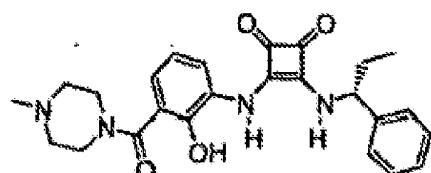
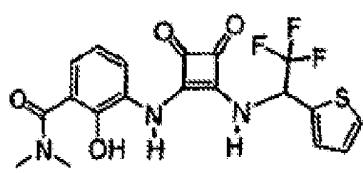
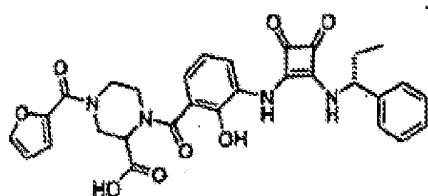
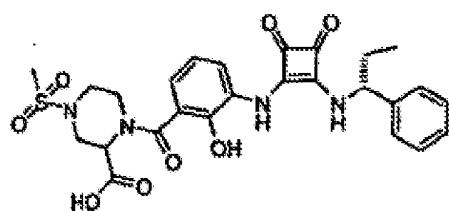
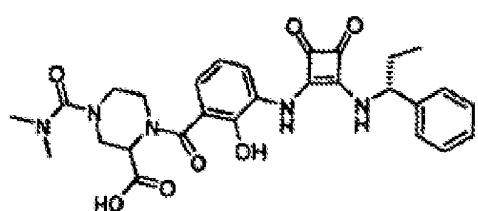
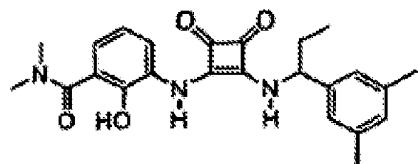
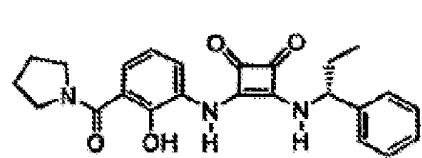
22. O composto da reivindicação 21, em que o anel furânico seja substituído com pelo menos um grupo alquilo.

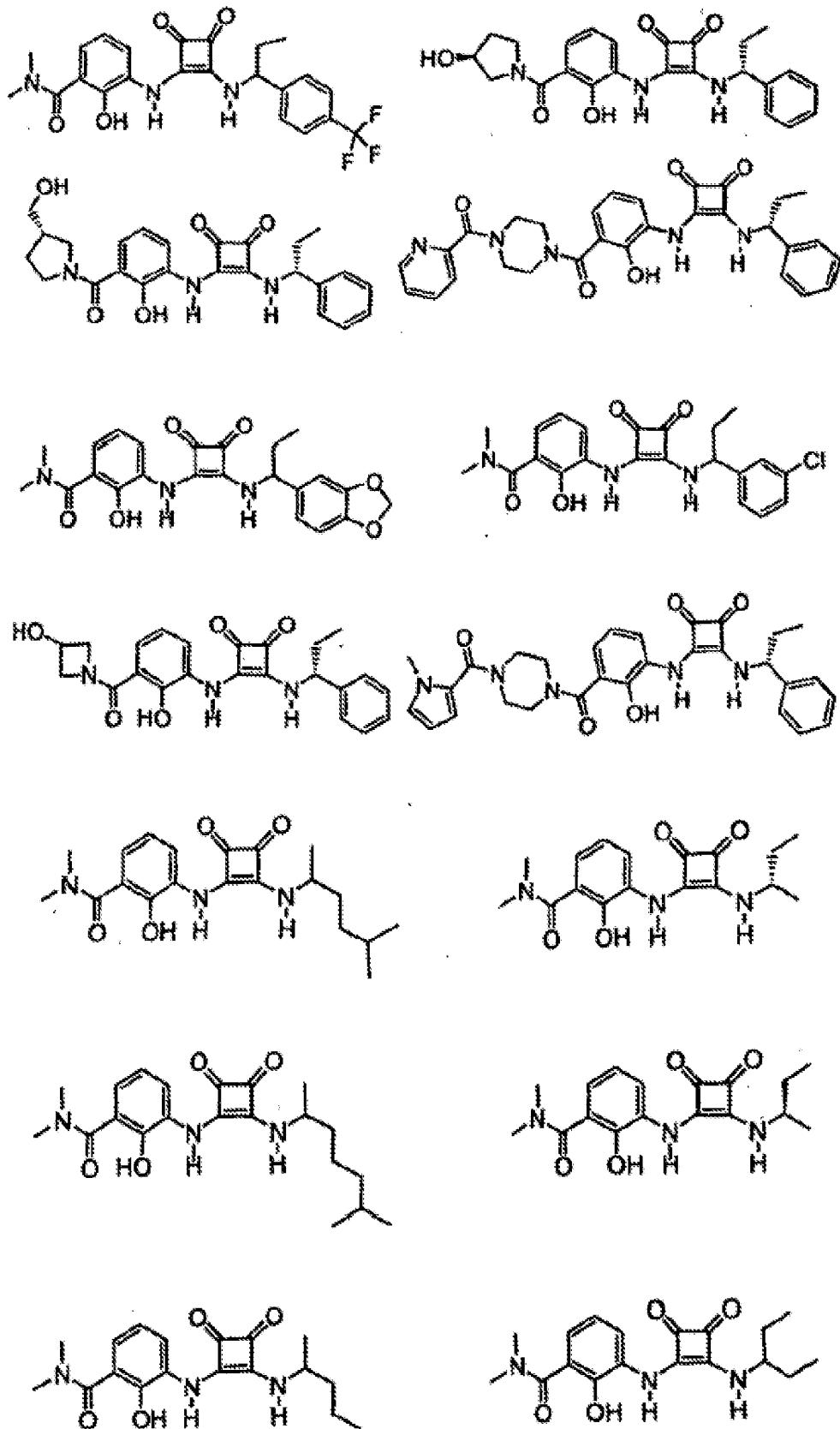
23. O composto de qualquer uma das reivindicações 20 a 22, em que R⁷ e R⁸ sejam iguais ou diferentes e sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por H e alquilo.

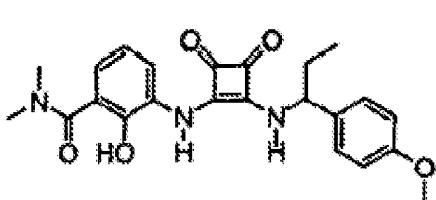
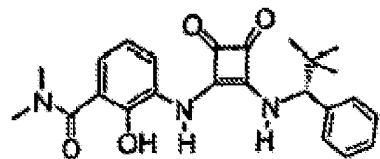
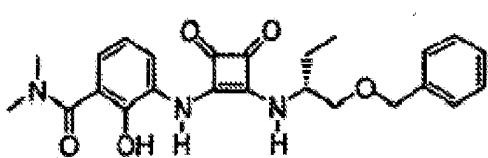
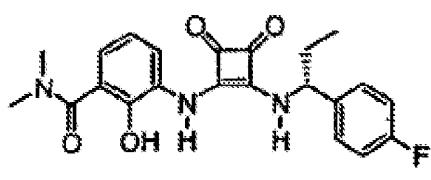
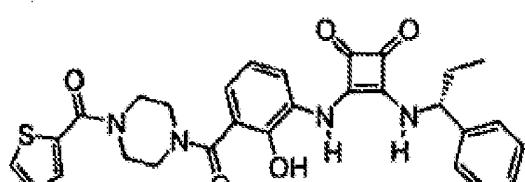
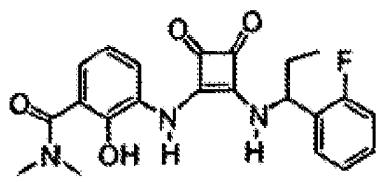
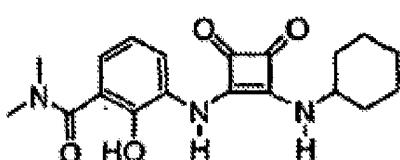
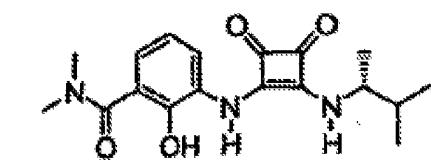
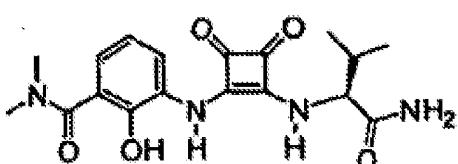
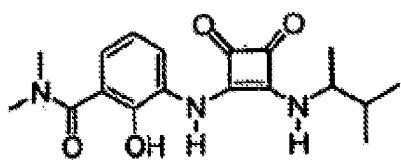
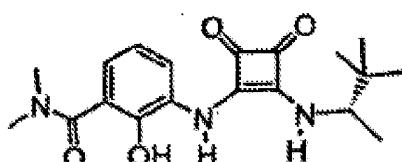
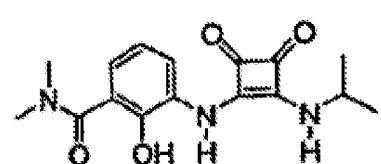
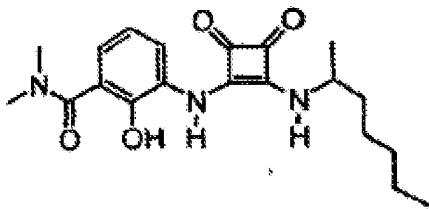
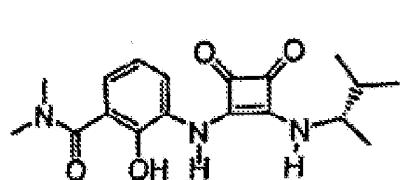
24. O composto da reivindicação 23, em que R⁷ seja H e R⁸ seja alquilo.

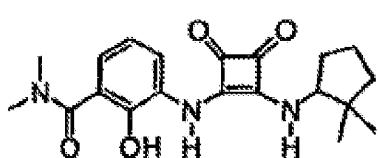
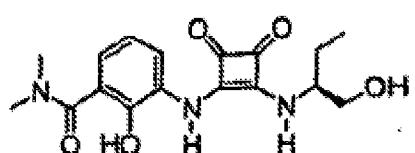
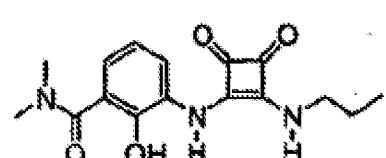
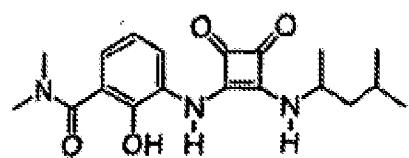
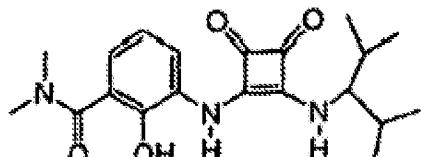
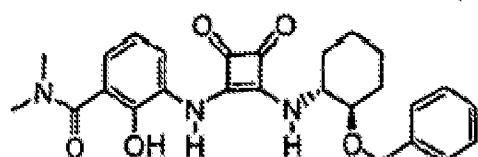
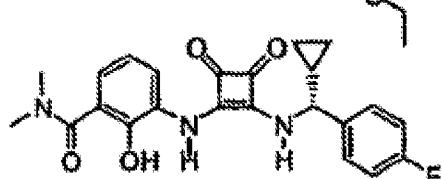
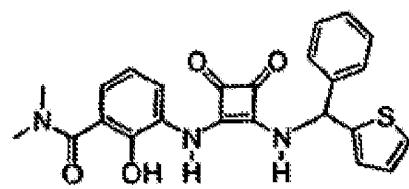
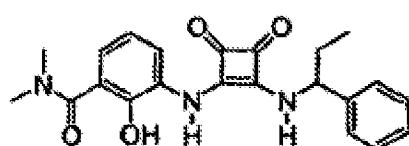
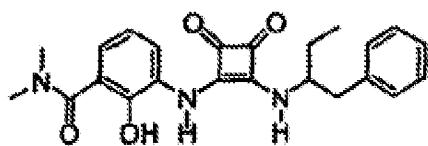
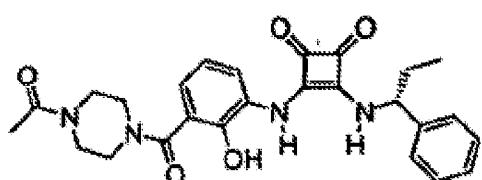
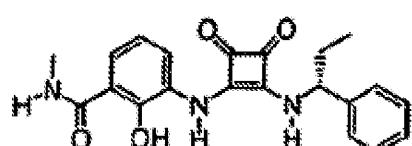
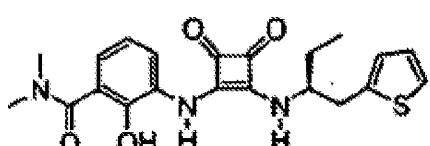
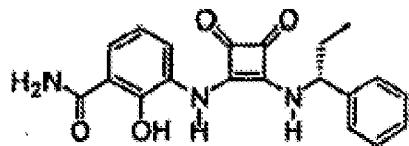
25. O composto da Reivindicação 1, seleccionado de entre o conjunto constituído por:

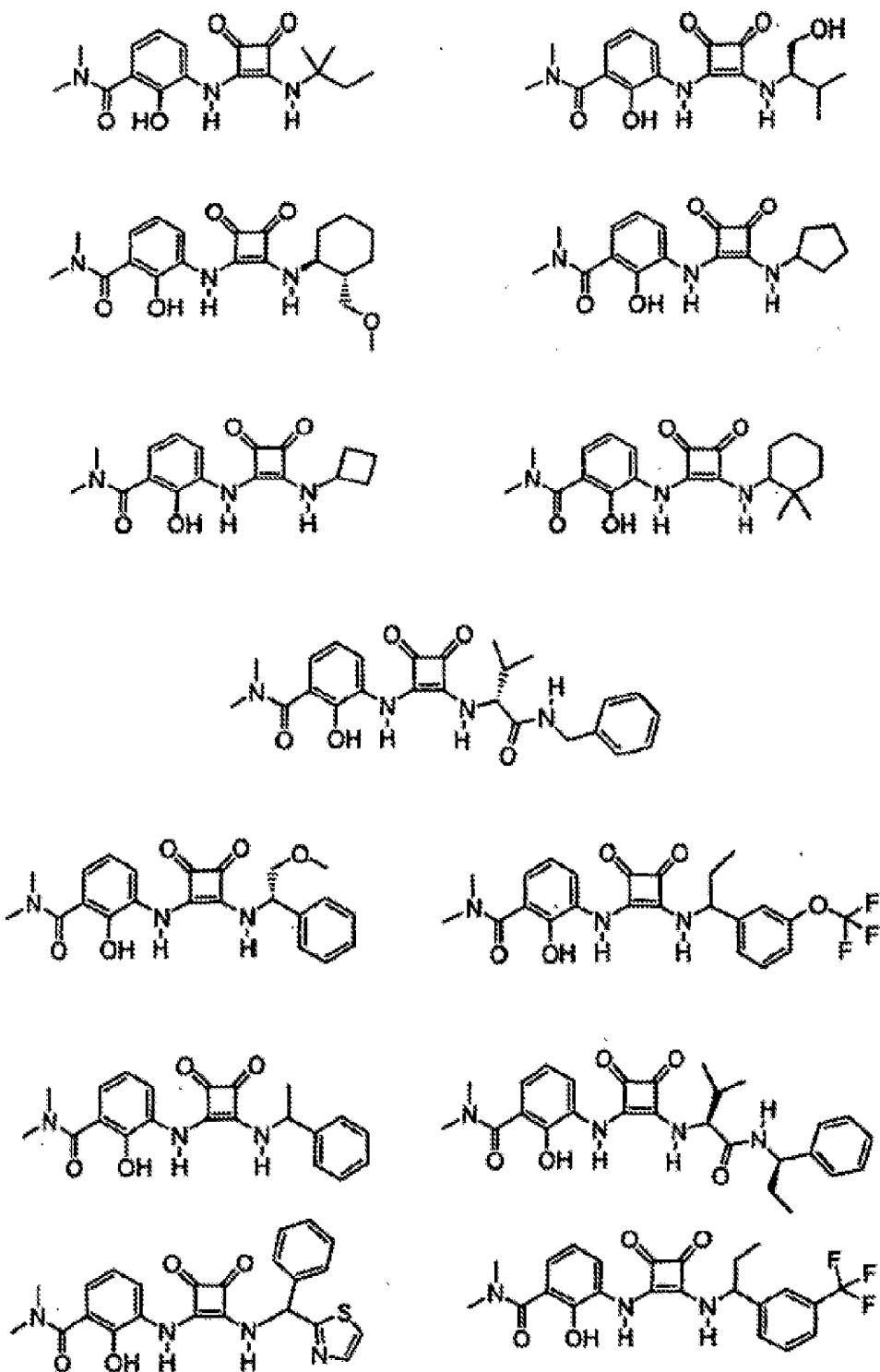


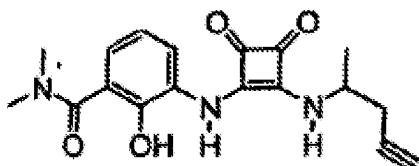
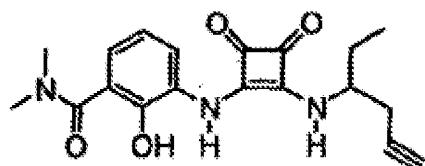
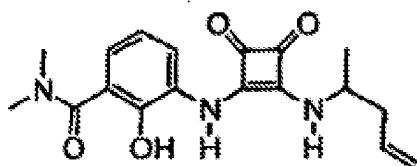
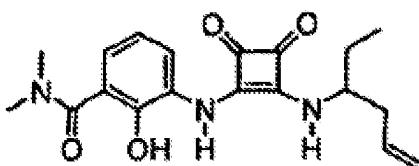
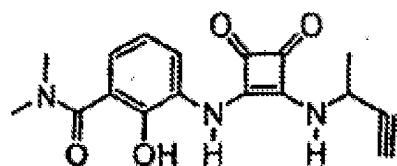
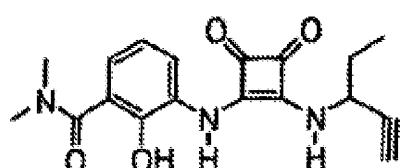
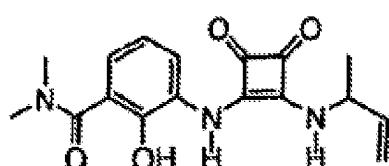
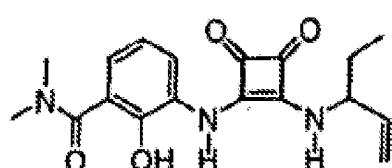
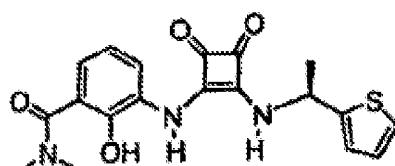
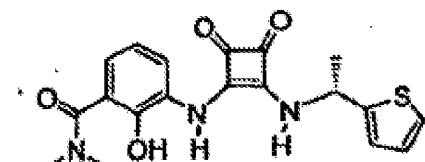
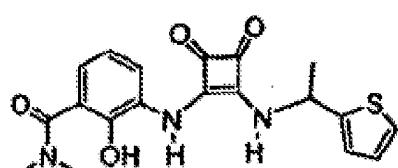
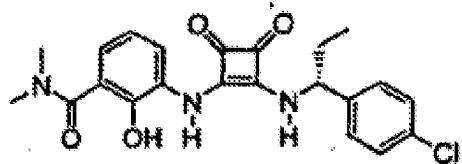
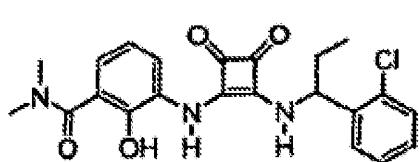


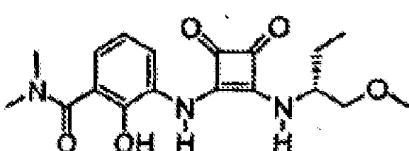
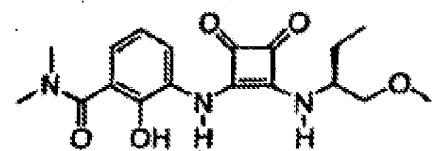
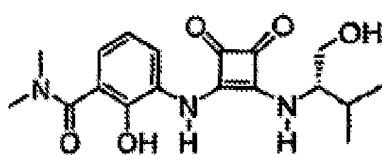
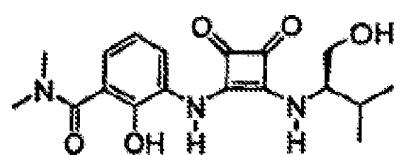
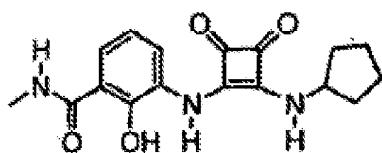
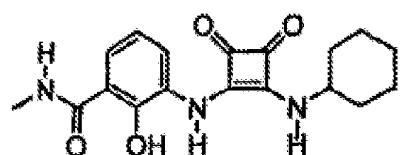
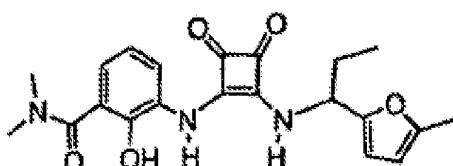
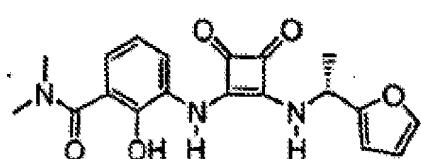
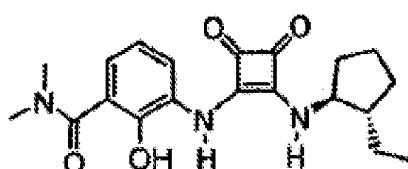
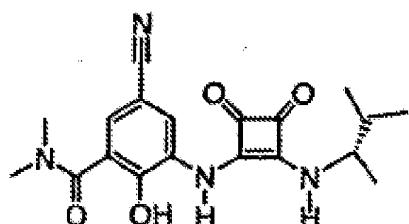
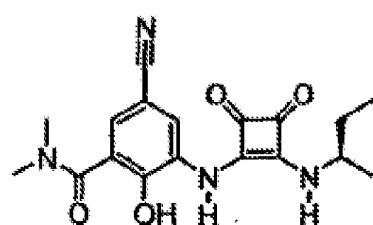
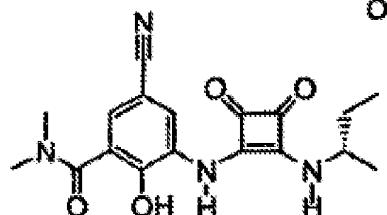
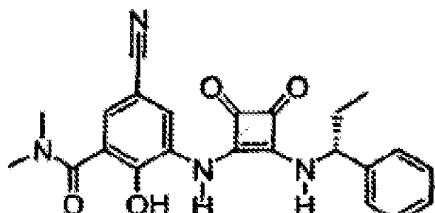
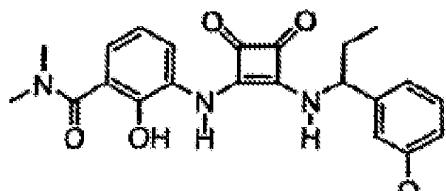


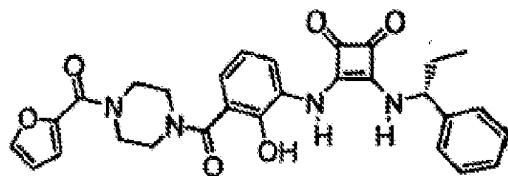
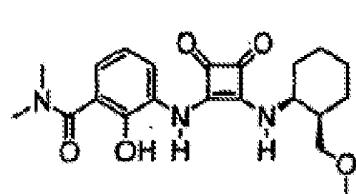
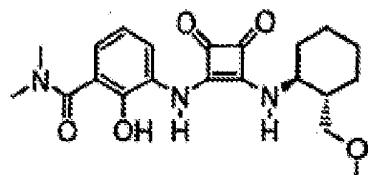
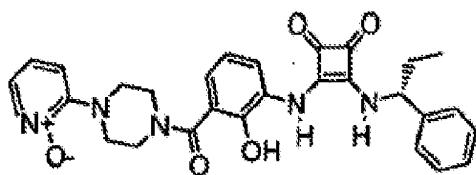
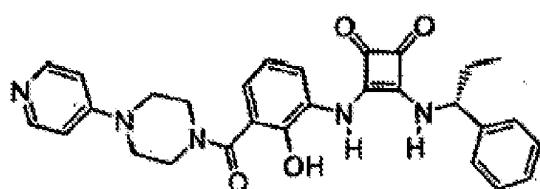
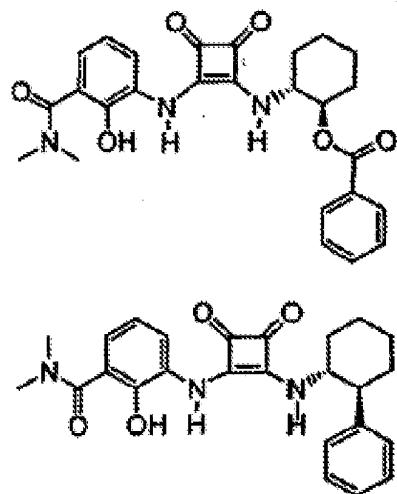
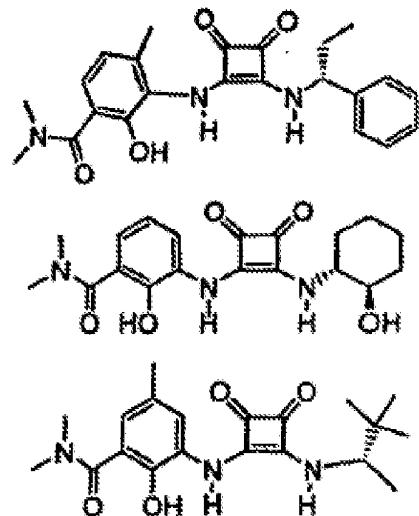


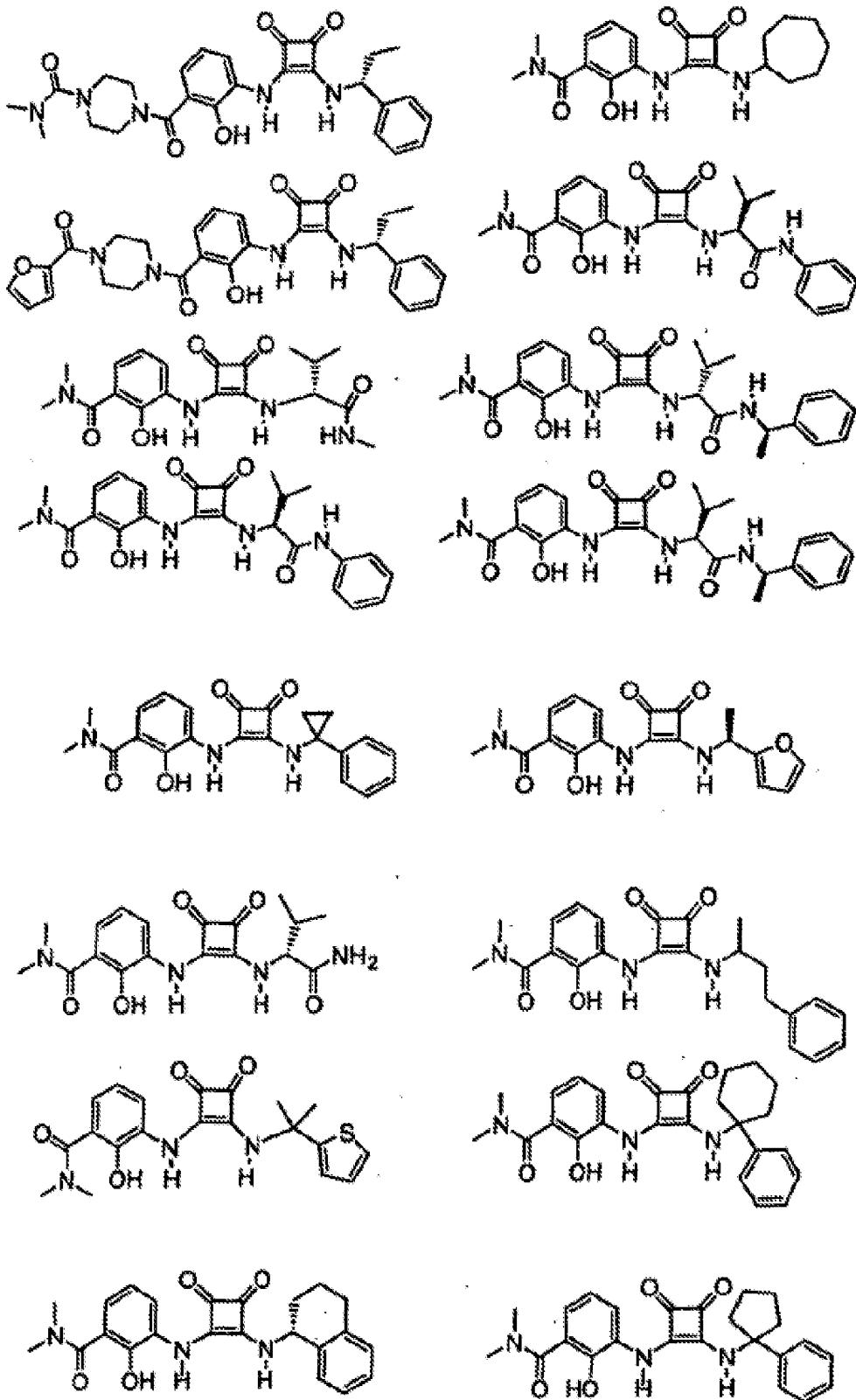


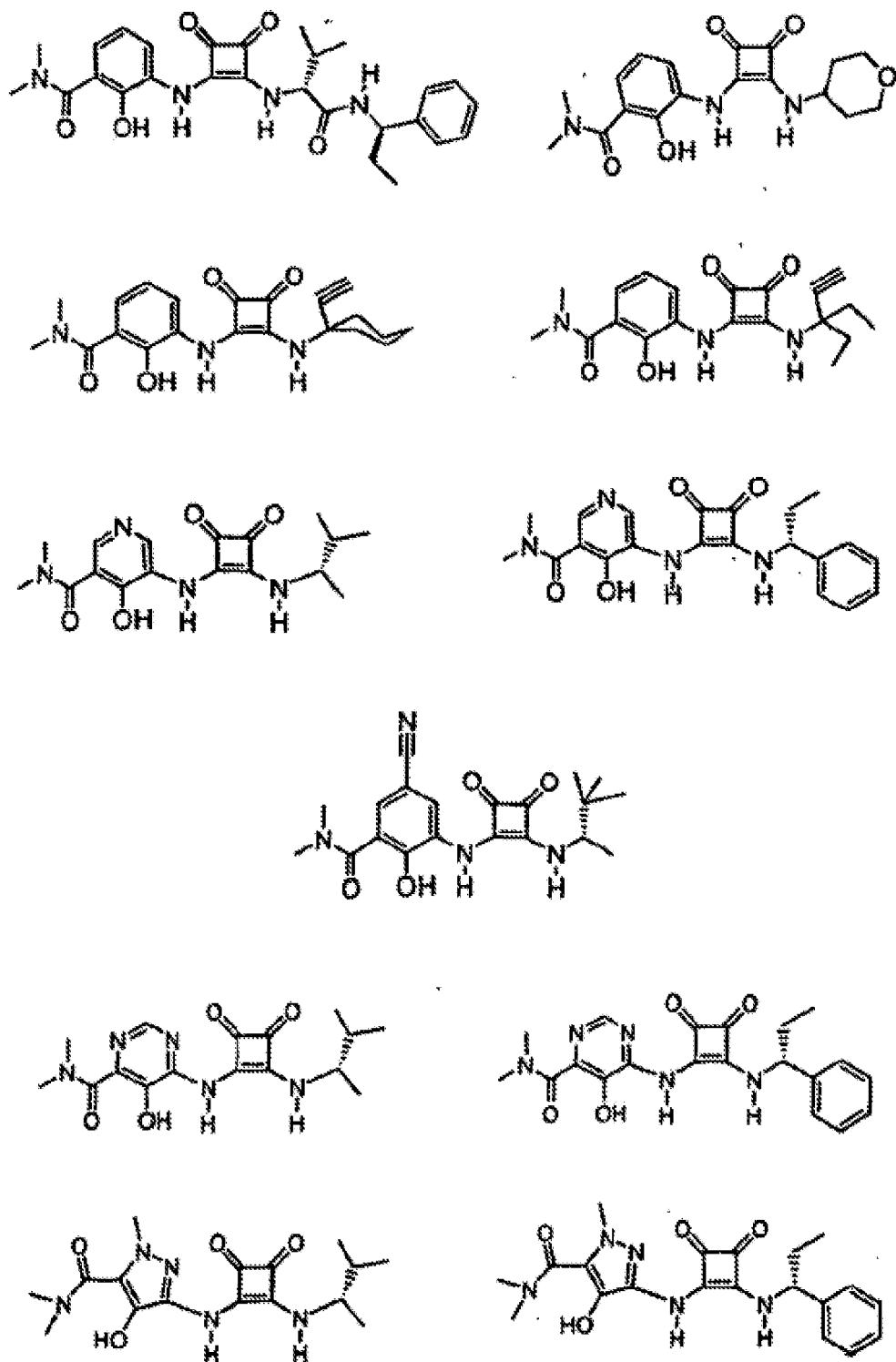


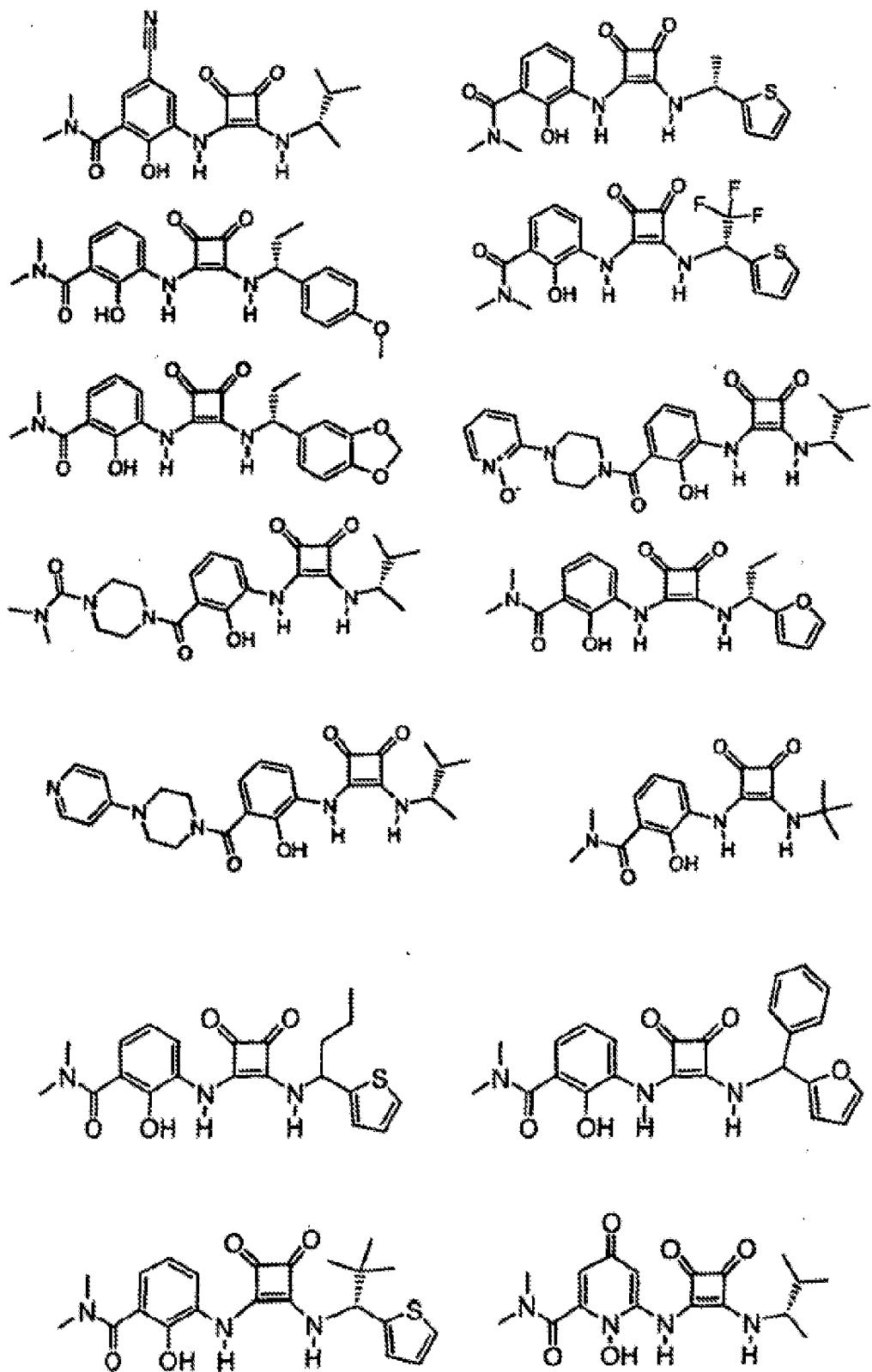


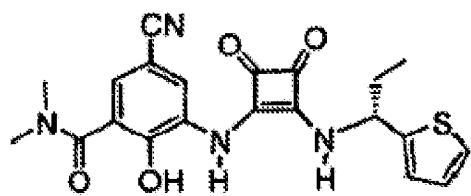
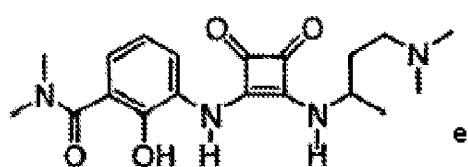
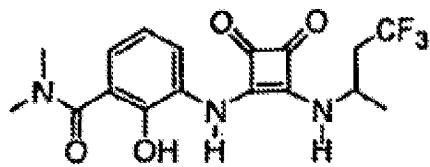
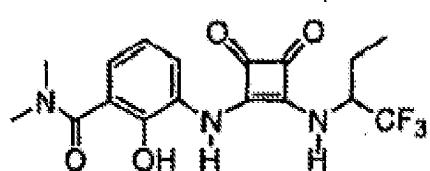




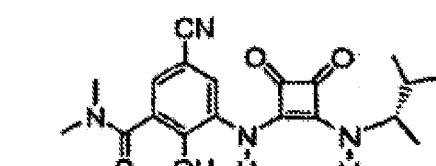
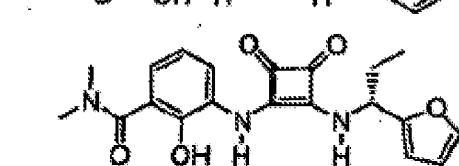
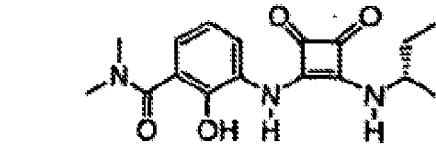
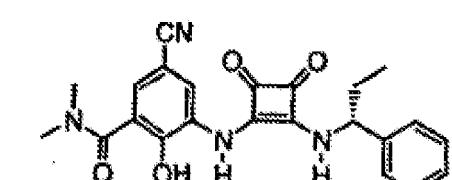
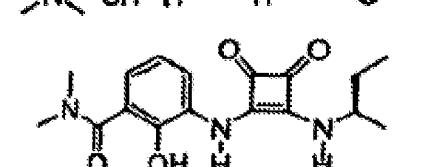
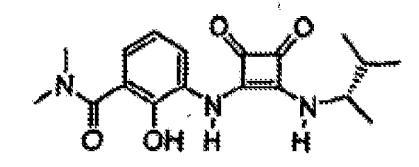
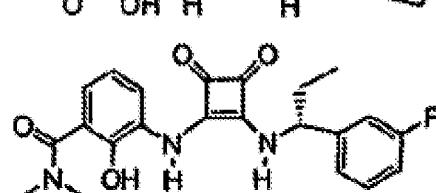
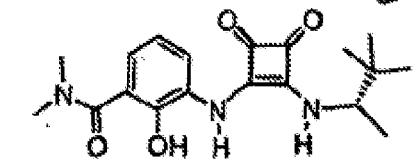
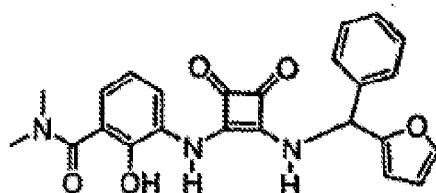
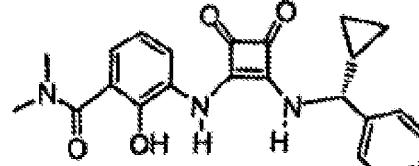
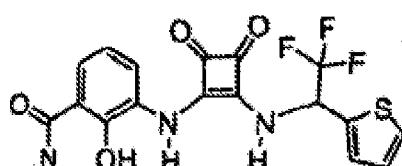
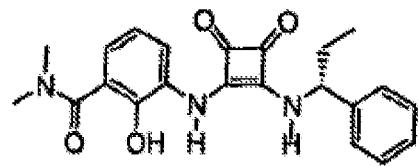


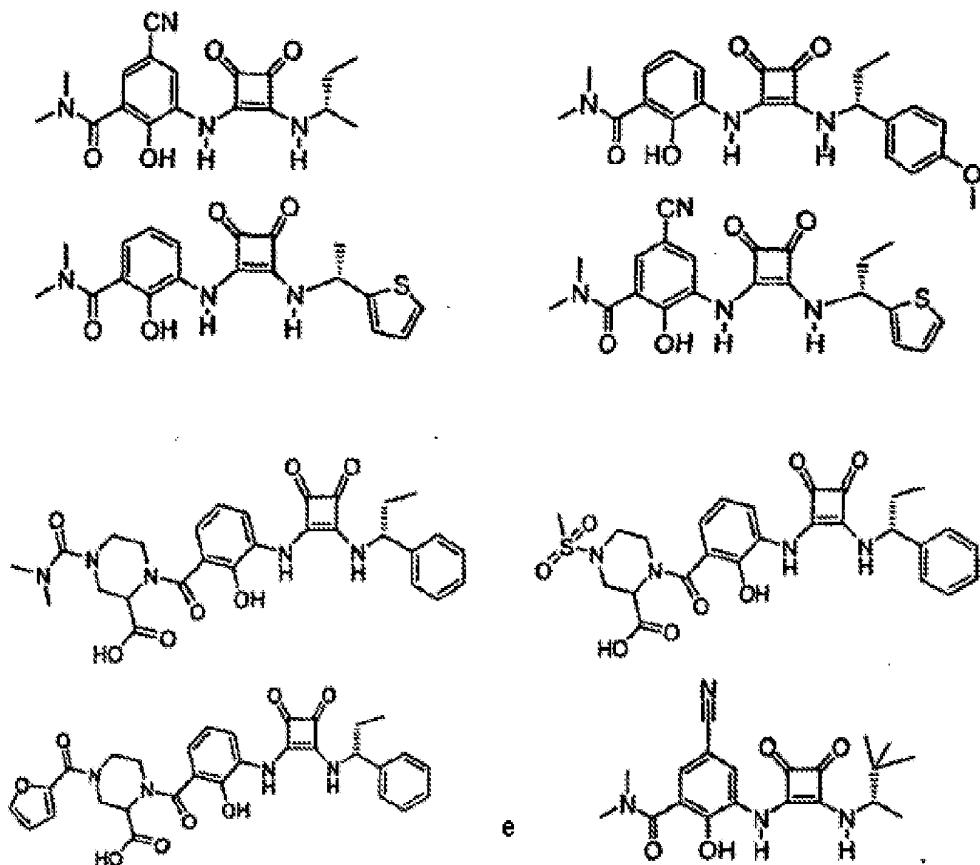




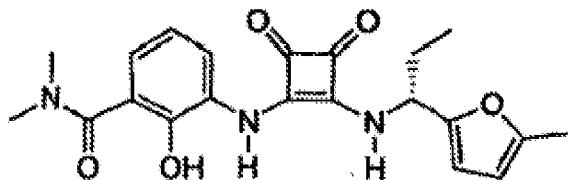


26. O composto da Reivindicação 1, seleccionado de entre o conjunto constituído por:



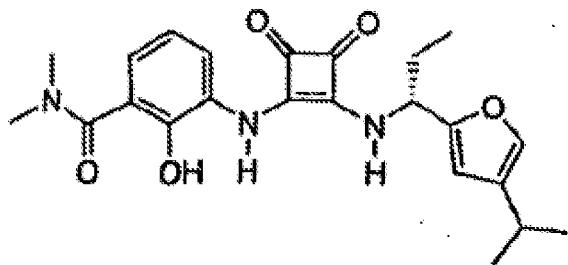


27. Um composto com a fórmula



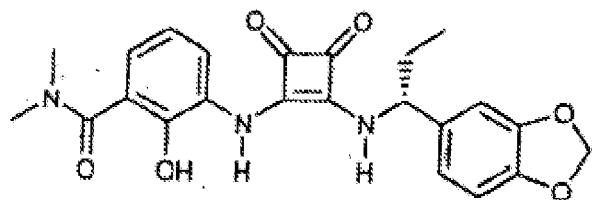
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

28. Um composto com a fórmula



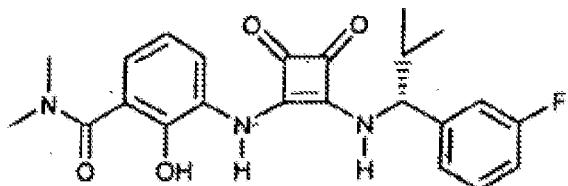
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

29. Um composto com a fórmula



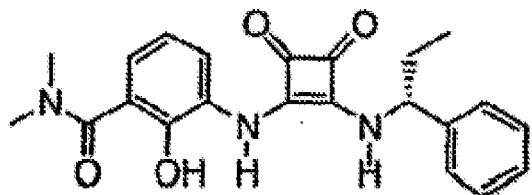
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

30. Um composto com a fórmula



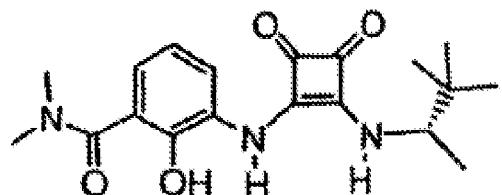
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

31. Um composto com a fórmula



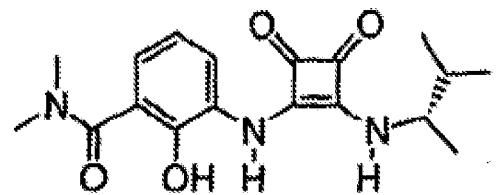
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

32. Um composto com a fórmula



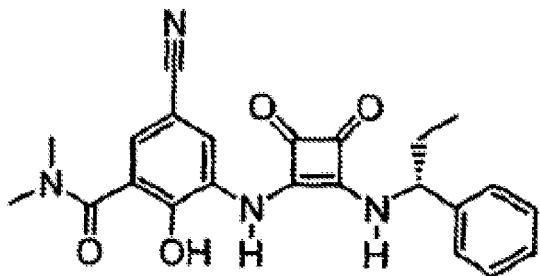
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

33. Um composto com a fórmula



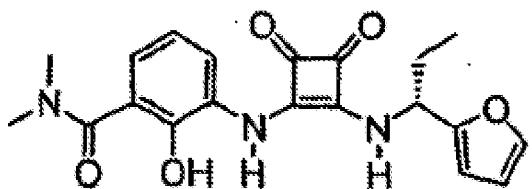
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

34. Um composto com a fórmula



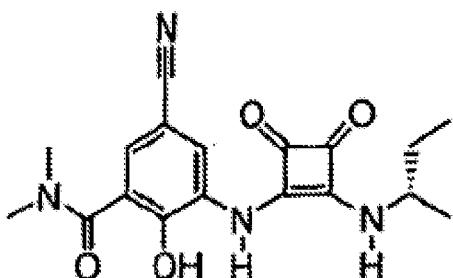
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

35. Um composto com a fórmula



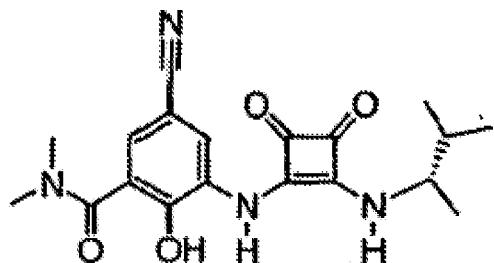
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

36. Um composto com a fórmula



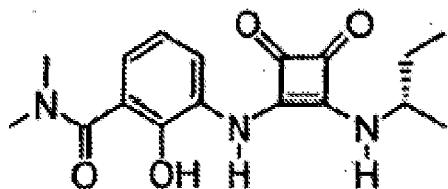
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

37. Um composto com a fórmula



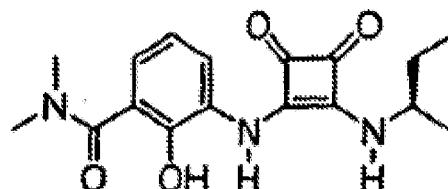
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

38. Um composto com a fórmula



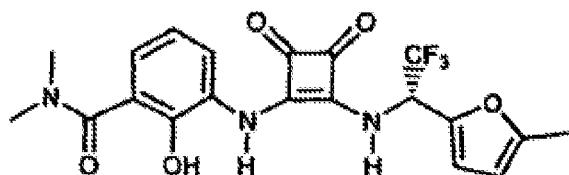
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

39. Um composto com a fórmula



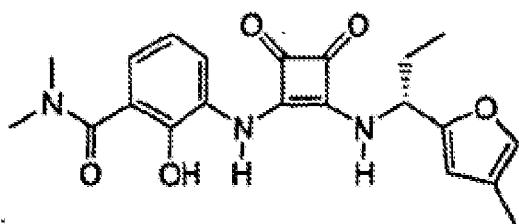
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

40. Um composto com a fórmula



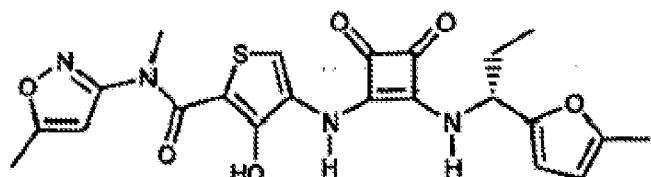
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

41. Um composto com a fórmula



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

42. Um composto com a fórmula



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou um solvato destes.

43. A utilização de um composto de qualquer das

Reivindicações 1 a 42 em que a doença mediada por uma quimioquina seja seleccionada de entre o conjunto constituído por psoríase, dermatite atópica, asma, doença crónica obstrutiva dos pulmões, síndrome de insuficiência respiratória dos adultos, artrite, doença inflamatória dos intestinos, doença de Crohn, colite ulcerosa, choque séptico, choque endotóxico, sepsia Gram negativa, síndrome de choque tóxico, apoplexia, danos de reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite ou trombose, doença de Alzheimer, reacção do transplante contra o hospedeiro, rejeições de alo-transplantes, fibrose quística, malária, síndrome de deficiência respiratória aguda, reacção de hipersensibilidade de tipo a prazo, aterosclerose e isquémia cardíaca e cerebral.

44. A utilização de um composto de qualquer das Reivindicações 1 a 42 para o fabrico de um medicamento para tratar o cancro.

45. A utilização de um composto de qualquer das Reivindicações 1 a 42 para o fabrico de um medicamento para tratar o cancro em combinação com um agente contra o cancro, para se fabricar um medicamento para tratar o cancro.

46. A utilização da Reivindicação 45, em que o agente anti-cancro seja seleccionado de entre o conjunto constituído por agentes alquilantes, antimetabolitos, produtos naturais e os seus derivados, hormonas, anti hormonas, agentes anti angiogénicos e esteróides, e sintéticos.

47. A utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42 para o fabrico de um medicamento para inibir a angiogénesse.

48. A utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42 para o fabrico de um medicamento para inibir a angiogénesse em combinação com pelo menos um composto anti angiogénesse para o fabrico de um medicamento para inibir a angiogénesse.

49. A utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42 para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença seleccionada de entre um conjunto constituído por gengivite, vírus respiratórios, vírus herpes, vírus da hepatite, HIV, vírus associado ao sarcoma de Kaposi e aterosclerose.

50. A utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42, para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença angiogénica ocular.

51. A utilização da Reivindicação 50, em que a doença angiogénica ocular seja seleccionada de entre o conjunto formado por inflamação ocular, retinopatia da pré-maturidade, retinopatia diabética, degeneração macular sendo preferido o tipo molhado, e neovascularização da córnea.

52. A utilização da Reivindicação 44, em que o cancro tratado seja o melanoma, o carcinoma gástrico, ou o carcinoma pulmonar de células não pequenas.

53. A utilização da Reivindicação 45, em que o cancro tratado seja o melanoma, o carcinoma gástrico, ou o carcinoma pulmonar de células não pequenas.

54. A utilização da Reivindicação 46, em que o cancro tratado seja o melanoma, o carcinoma gástrico, ou o carcinoma pulmonar de células não pequenas.

55. Uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42, em combinação com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

56. Um sal sódico de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42.

57. Um sal cálcico de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 42.

58. Uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das Reivindicações 56 e 57, em combinação com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.