



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

(21) **PI 0614542-6 A2**

(22) Data de Depósito: 03/08/2006
(43) Data da Publicação: 27/11/2012
(RPI 2186)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 277/68
A61K 31/428
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61P 11/06
A61P 11/08
C07D 417/12

(54) **Título:** NOVOS DERIVADOS DE
BENZOTIAZOLONA

(30) **Prioridade Unionista:** 09/08/2005 SE 0501793-4,
30/08/2005 SE 0501914-6, 08/03/2006 SE 0600515-1, 08/03/2006 SE
0600515-1, 08/03/2006 SE 0600515-1, 09/08/2005 SE 0501793-4,
30/08/2005 SE 0501914-6

(73) **Titular(es):** ASTRAZENECA AB

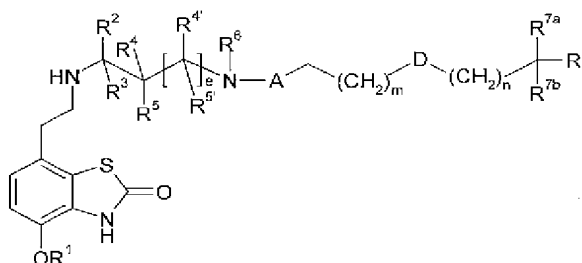
(72) **Inventor(es):** Bonnert, Roger, Flaherty, Alice, Pairaudeau,
Garry, Stcoks, Michael

(74) **Procurador(es):** MAGNUS ASPEBY

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006000927 de
03/08/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/018461 de
15/02/2007

(57) **Resumo:** NOVOS DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA. A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I): onde e, R1,R2,R3,R4,R5,R6,R7,R7a,R7b,A,D, me e n são como definido no relatório descritivo, processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e o uso de tais compostos em terapias.



06
60**"NOVOS DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA"**

A presente invenção refere-se a derivados de benzotiazolona, a processos para sua preparação, a
5 composições farmacêuticas contendo tais compostos e ao uso dos mesmos em terapias.

Os adrenoceptores constituem um grupo de receptores acoplados à proteína G, divididos em duas subfamílias principais, α e β . Essas subfamílias são ainda
10 divididas em subtipos, dos quais a subfamília β possui pelo menos três elementos: $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$. Os adrenoceptores $\beta 2$ (daqui em diante referidos como receptores $\beta 2$) são expressos principalmente nas células do músculo liso.

O agonismo do receptor $\beta 2$ no músculo liso das
15 vias aéreas produz relaxamento e, portanto, broncodilatação. Através desse mecanismo, os agonistas de $\beta 2$ atuam como antagonistas funcionais para todas as substâncias broncoconstritoras, tal como, a histamina de ocorrência natural e a aceticolina, assim como, as
20 substâncias experimentais metacolina e carbacol. Os agonistas de $\beta 2$ são amplamente utilizados no tratamento das vias aéreas, incluindo asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e isso tem sido intensamente analisado na literatura e incorporado em diretrizes nacionais para o
25 tratamento dessas doenças (British Guideline on the Management de Asthma, Diretriz da NICE No. 12, sobre o tratamento de COPD).

Os agonistas de $\beta 2$ são classificados como de curta ação ou de longa ação. Os agonistas de $\beta 2$ de curta

ação (SABAs), como o salbutamol, possuem uma duração de ação de 2-4 horas. Eles são adequados para medicação de socorro durante um período de broncoconstrição aguda, mas não são adequados para medicação contínua, pelo fato de que o efeito benéfico dessas drogas se desfaz durante a noite. Os agonistas de β_2 de longa ação (LABAs), presentemente, apresentam uma duração de cerca de 12 horas e são administrados duas vezes ao dia para proporcionar uma contínua broncodilatação. Eles são particularmente efetivos quando administrados em mistura com corticosteróides inalados. Esse benefício não é observado quando os corticosteróides inalados são combinados com os SABAs (Kips e Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 923-932). Os LABAs são recomendados como terapia aditiva a pacientes que já receberam corticosteróides inalados para asma, para reduzir o despertar noturno e reduzir a incidência de exacerbações da doença. Os corticosteróides e os LABAs são convenientemente co-administrados em um único inalador para melhorar a aceitação do paciente.

Existem alguns inconvenientes em relação aos LABAs existentes e existe uma necessidade para uma nova droga/fármaco nessa classe. O salmeterol, um LABA comumente usado, apresenta uma estreita margem de segurança e efeitos colaterais correlacionados ao agonismo sistêmico dos receptores β_2 (tais como, tremores, hipocalcemia, taquicardia e hipertensão) são comuns. O salmeterol também apresenta um longo início de ação, o que impede o seu uso na terapia de socorro e manutenção. Todos os LABAs

atualmente existentes são administrados duas vezes ao dia e existe uma necessidade médica para terapias com doses de uma vez ao dia, de modo a melhorar o tratamento e a aceitação do paciente. Tais compostos para administração

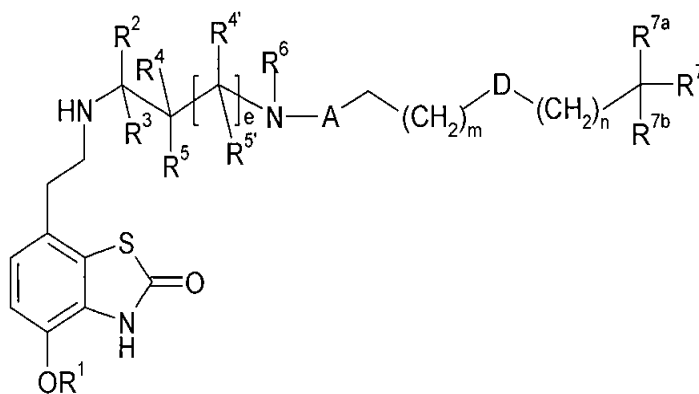
5 uma vez ao dia, co-administrados com corticosteróides se tornarão o principal suporte do tratamento da asma (Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831-844). As vantagens do tratamento broncodilatador de dose uma vez ao dia nos casos de COPD foi demonstrada com tiotrópio, um antagonista

10 muscarínico não-seletivo (Koumis e Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377-92). Entretanto, existe uma necessidade para um LABA de dose diária única para o tratamento de COPD, para evitar os efeitos colaterais de drogas anti-muscarínicas, tal como, o tiotrópio.

15 Os derivados de benzotiazolona possuindo a dupla de receptor $\beta 2$ e propriedades de agonista do receptor de dopamina (D2), são conhecidos dos documentos de patentes WO 92/23385 e WO 97/10227.

Assim, de acordo com a presente invenção, é

20 proporcionado um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

- R^1 representa hidrogênio;
- cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ e $R^{5'}$, independentemente, representam hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;
- 5 - "e" é 0 ou 1;
- A representa CH_2 , $C(O)$ ou $S(O)_2$;
- D representa oxigênio, enxofre ou NR^8 ;
- m é um inteiro de 0 a 3;
- n é um inteiro de 0 a 3;
- 10 - R^6 representa um grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;
- X e Z, cada qual independentemente, representa um grupo C_1-C_6 alquilenos, opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, amino (NH_2), (di)- C_1-C_6 alquilamino, (di)- C_1-C_6 alquilaminocarbonila, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, sulfonamido ($-SO_2NH_2$) ou (di)- C_1-C_6 alquilaminossulfonila;
- 15 - p e q, cada qual independentemente, representa 0 ou 1;
- Y representa uma ligação, oxigênio, enxofre, CH_2 , $C(O)$ ou NR^9 ; desde que quando p for 0, Y não seja enxofre;
- R^{7a} e R^{7b} são, independentemente, hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;
- 20 alquila;
- R^8 representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;
- R^9 representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;
- R^{10} representa hidrogênio, ou um sistema de anel saturado ou insaturado, de 3 a 10 membros, opcionalmente
- 25 compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel sendo opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, ciano, carboxila, hidroxila, nitro, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$,

- C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila ou um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4 a 7 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um
- 5 heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel monocíclico em si sendo opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, hidroxila, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ ou C₁-C₆ alcóxi;
- R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ e R²³, cada qual independentemente,
- 10 representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- R¹⁵, R¹⁷ e R²², cada qual independentemente, representa C₁-C₆ alquila;
- r é 0, 1 ou 2;
- R⁷ representa um sistema de anel aromático ou
- 15 heteroaromático, de 5 a 14 membros, o qual é opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₆ alquila (opcionalmente substituído por -NR²⁴R²⁵), C₁-C₆ alcóxi (opcionalmente substituído por -NR²⁶R²⁷), C₁-C₆ alcoxicarbonila, -NR²⁸R²⁹,
- 20 C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₆ alquil-R³⁴, ou fenila ou um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros (cada um dos quais sendo opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, hidroxila, C₁-C₆ alquila,
- 25 C₁-C₆ alcóxi ou -NR³⁵R³⁶);
- R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ e R²⁹, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;

- R^{30} representa hidrogênio, C_1-C_6 alquila, fenil- C_0-C_6 alquila ou C_2-C_6 alquilenos- $NR^{31}R^{32}$;
 - qualquer de R^{31} e R^{32} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, ou R^{31} e R^{32} juntos
5 com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio;
 - R^{33} representa hidrogênio, C_1-C_6 alquila, fenil- C_0-C_6
10 alquila ou C_2-C_6 alquilenos- $NR^{37}R^{38}$;
 - R^{34} representa um anel saturado, contendo nitrogênio, de 5 ou 6 membros;
 - R^{35} e R^{36} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e
 - 15 - qualquer de R^{37} e R^{38} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, ou R^{37} e R^{38} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de
20 anel selecionado de nitrogênio e oxigênio;
- com a condição de que R^6 não represente hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquila não-substituído; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

No contexto do presente relatório descritivo, a
25 menos que indicado em contrário, todo o grupo substituinte de alquila ou uma porção de alquila em um grupo substituinte pode ser linear ou ramificado. Exemplos de grupos/porções de C_1-C_6 alquila incluem metila, etila, n-

propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila e n-hexila. De modo similar, um grupo alquilenos pode ser linear ou ramificado. Exemplos de grupos C₁-C₆ alquilenos incluem metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- ou 3-metilpropileno e 1-, 2- ou 3-etilpropileno. As porções de alquila em um grupo substituinte di-C₁-C₆ alquilamino, di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila ou di-C₁-C₆ alquilaminossulfonila podem ser idênticas ou diferentes. Na definição de R¹⁰, o sistema de anel saturado ou insaturado de 3 a 10 membros e o sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4 a 7 membros pode individualmente apresentar propriedades alicíclicas ou aromáticas. Um sistema de anel insaturado será parcial ou totalmente insaturado. Quando R³¹ e R³² (ou R³⁷ e R³⁸) juntos representarem um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, deverá ser entendido que o anel não irá conter mais que dois heteroátomos de anel: o átomo de anel de nitrogênio, ao qual R³¹ e R³² (ou R³⁷ e R³⁸) são fixados e, opcionalmente, um átomo de anel de nitrogênio ou oxigênio.

Os compostos da presente invenção são agonistas seletivos do receptor β_2 e possuem propriedades que tornam os mesmos mais adequados para uma administração de dose diária única. Os compostos foram otimizados para apresentar uma apropriada duração em um modelo de traquéia de cobaia do tipo porquinho-da-índia, em vitro, ou em um modelo de mamífero, tal como, uma cobaia atacada por histamina. Os

compostos também apresentam vantajosos tempos de meia-vida farmacocinéticos em sistemas de mamíferos. Em particular, os compostos da invenção são pelo menos 10 vezes mais potentes no receptor $\beta 2$, comparado aos receptores $\alpha 1$, $\beta 1$ ou (D2) de dopamina. Os compostos são também notáveis por apresentarem um rápido início de ação, que é o intervalo de tempo entre a administração de um composto da invenção a um paciente e o alívio sintomático proporcionado pelo composto. O início da ação pode ser previsto *em vitro*, usando traquéia isolada de cobaia ou de ser humano.

Em um particular aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I), em que:

- R^1 representa hidrogênio;
- cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ e $R^{5'}$, independentemente, representam hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;
- "e" é 0 ou 1;
- A representa CH_2 , $C(O)$ ou $S(O)_2$;
- D representa oxigênio, enxofre ou NR^8 ;
- m é um inteiro de 0 a 3;
- n é um inteiro de 0 a 3;
- R^6 representa um grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;
- X e Z, cada qual independentemente, representa um grupo C_1 - C_6 alquileno, opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, trifluorometila, amino (NH_2), (di)- C_1 - C_6 alquilamino, (di)- C_1 - C_6 alquilaminocarbonila, C_1 - C_6 alquilcarbonilamino, sulfonamido ($-SO_2NH_2$) ou (di)- C_1 - C_6 alquilaminossulfonila;
- p e q, cada qual independentemente, representa 0 ou 1;

- Y representa uma ligação, oxigênio, enxofre, CH₂, C(O) ou NR⁹;
- R^{7a} e R^{7b} são ambos hidrogênio;
- R⁸ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- 5 - R⁹ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- R¹⁰ representa hidrogênio, ou um sistema de anel saturado ou insaturado, de 3 a 10 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel sendo
- 10 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, trifluorometila, ciano, carboxila, hidroxila, nitro, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)_sR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquilcarbonila,
- 15 C₁-C₆ alcoxicarbonila e um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4 a 7 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel monocíclico em si sendo opcionalmente substituído por pelo
- 20 menos um substituinte selecionado de halogênio, trifluorometila, hidroxila, -NR²¹S(O)_tR²², -NHC(O)R²³ ou C₁-C₆ alcóxi;
- R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² e R²³, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- 25 - r, s e t, cada qual independentemente, representa 0, 1 ou 2;
- R⁷ representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático, de 6 a 14 membros, o qual é opcionalmente

- substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₆ alquila (opcionalmente substituído por pelo menos um grupo -NR²⁴R²⁵), C₁-C₆ alcóxi (opcionalmente substituído por
- 5 pelo menos um grupo -NR²⁶R²⁷), C₁-C₆ alcóxicarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ alquil-sulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₆ alquil-R³⁴, ou fenila ou um anel heteroaromático de 5 a 6 membros (cada um dos quais sendo opcionalmente
- 10 substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, trifluorometila, hidroxila, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou -NR³⁵R³⁶);
- R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ e R²⁹, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- 15 - R³⁰ representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, fenil-C₀-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquilen-NR³¹R³²;
- qualquer de R³¹ e R³², cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila, ou R³¹ e R³² juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados
- 20 formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio;
- R³³ representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, fenil-C₀-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquilen-NR³⁷R³⁸;
- 25 - R³⁴ representa um anel saturado, contendo nitrogênio, de 5 ou 6 membros;
- R³⁵ e R³⁶, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila; e

- qualquer de R^{37} e R^{38} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, ou R^{37} e R^{38} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, 5 opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio; com a condição de que R^6 não represente hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquila não-substituído; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
- 10 Em outro particular aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I), em que:
- R^1 representa hidrogênio;
 - cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ e $R^{5'}$, independentemente, representam hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;
 - 15 - "e" é 0 ou 1;
 - A representa CH_2 , $C(O)$ ou $S(O)_2$;
 - D representa oxigênio, enxofre ou NR^8 ;
 - m é um inteiro de 0 a 3;
 - n é um inteiro de 0 a 3;
 - 20 - R^6 representa um grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;
 - X e Z, cada qual independentemente, representa um grupo C_1-C_6 alquileno, opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, trifluorometila, amino (NH_2), (di)- C_1-C_6 alquilamino, (di)- C_1-C_6 25 alquilaminocarbonila, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, sulfonamido ($-SO_2NH_2$) e (di)- C_1-C_6 alquilaminossulfonila;
 - p e q, cada qual independentemente, representa 0 ou 1;

- Y representa uma ligação, oxigênio, enxofre, CH_2 , $\text{C}(\text{O})$ ou NR^9 ;
- R^{7a} e R^{7b} são ambos hidrogênio;
- R^8 representa hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;
- 5 - R^9 representa hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;
- R^{10} representa hidrogênio, ou um sistema de anel saturado ou insaturado, de 3 a 10 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel sendo
- 10 opcionalmente substituído um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, trifluorometila, ciano, carboxila, hidroxila, nitro, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_s\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonila,
- 15 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxycarbonila e um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4 a 7 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel monocíclico em si sendo opcionalmente substituído por pelo
- 20 menos um substituinte selecionado de halogênio, trifluorometila, hidroxila, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi;
- R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;
- 25 - r, s e t, cada qual independentemente, representa 0, 1 ou 2;
- R^7 representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático, de 6 a 14 membros, o qual é opcionalmente

substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₆ alquila (opcionalmente substituído por pelo menos um grupo -NR²⁴R²⁵), C₁-C₆ alcóxi (opcionalmente substituído por pelo menos um grupo -NR²⁶R²⁷), C₁-C₆ alcoxycarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₆ alquil-R³⁴;

- R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ e R²⁹, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;

- R³⁰ representa C₁-C₆ alquilenos-NR³¹R³²;

- qualquer de R³¹ e R³², cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila, ou R³¹ e R³² juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio;

- R³³ representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila ou fenila; e

- R³⁴ representa um anel saturado, contendo nitrogênio, de 5 ou 6 membros;

com a condição de que R⁶ não represente hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila não-substituído; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Numa modalidade da invenção, cada um de R², R³, R⁴, R⁵ e, se presentes, R^{4'} e R^{5'}, independentemente, representam hidrogênio ou C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila.

Numa outra modalidade da invenção, R^2 e R^3 são ambos hidrogênio e R^4 e R^5 e, se presentes, $R^{4'}$ e $R^{5'}$ são, independentemente, hidrogênio ou C_1-C_6 alquila.

Em outra modalidade, cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e, se presentes, $R^{4'}$ e $R^{5'}$ representam hidrogênio.

Ainda em outra modalidade, "e" é 0.

Numa modalidade da invenção, A representa $C(0)$.

Em outra modalidade da invenção, A representa CH_2 .

Em uma modalidade da invenção, D representa oxigênio.

Em uma modalidade da invenção, m é um inteiro 0, 1, 2 ou 3, sendo, por exemplo, 1.

Em uma modalidade da invenção, n é um inteiro 0, 1, 2 ou 3, sendo, por exemplo, 1.

Em um adicional aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I), em que X e Z, cada qual independentemente, representam um grupo C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquilenos, opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte (por exemplo, um, dois ou três substituintes) independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, amino, (di)- C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquilamino (por exemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino ou dietilamino), (di)- C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquilaminocarbonila (por exemplo, metilaminocarbonila, etilaminocarbonila, dimetilaminocarbonila ou dietilaminocarbonila), C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2

20
0-0

alquilcarbonilamino (por exemplo, metilcarbonilamino ou etilcarbonilamino), sulfonamido e (di)-C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquilaminossulfonila (por exemplo, metilaminossulfonila, etilaminossulfonila, 5 dimetilaminossulfonila ou dietilaminossulfonila).

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R⁶ é -X-Y-R¹⁰.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R⁶ é -X-Y-Z-
10 R¹⁰.

Em uma modalidade, X representa um grupo C₁-C₅ alquilenos.

Em outra modalidade, Z representa um grupo C₁-C₂ alquilenos.

15 Em uma modalidade da invenção, p é 0 e q é 1.

Em outra modalidade, p é 1 e q é 0.

Em ainda outra modalidade da invenção, p e q são ambos 0 ou 1.

Numa modalidade da invenção, Y representa uma
20 ligação, oxigênio, CH₂ ou NR⁹. Em um adicional aspecto da invenção, Y é NR⁹.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^{7a} e R^{7b} representam, independentemente, hidrogênio, metila ou etila; por
25 exemplo, R^{7a} e R^{7b} são ambos hidrogênio.

Em um adicional aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R⁸ representa hidrogênio ou C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^9 representa hidrogênio ou C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila.

Em um adicional aspecto, a presente invenção
5 proporciona um composto de fórmula (I) em que R^9 é C_1-C_4 alquila (por exemplo, metila ou etila).

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^{10} representa hidrogênio, ou um sistema de anel saturado ou insaturado de 3 a 10 membros
10 (por exemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 membros), opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos de anel (por exemplo, nenhum, um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel), os quais, quando presentes, são independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema
15 de anel não sendo substituído ou sendo substituído por um ou mais (por exemplo, um, dois, três ou quatro) substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, ciano, carboxila, hidroxila, nitro,
20 $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquilcarbonila, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxicarbonila e um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros,
25 opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos de anel (por exemplo, nenhum, um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel), os quais, quando presentes, são independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema

de anel monocíclico em si não sendo substituído ou sendo substituído por pelo menos um ou mais substituintes (por exemplo, um, dois, três ou quatro substituintes) independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, 5 flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ e C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxi.

Exemplos de sistemas de anéis saturados ou insaturados de 3 a 10 membros incluem os anéis monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos), em que dois ou 10 mais anéis são fundidos. Exemplos incluem um ou uma combinação de dois ou mais dentre ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, biciclo-[2.2.1]heptila, ciclopentenila, cicloexenila, fenila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, 15 tiomorfolinila, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ila, naftila, benzofuranila, benzotienila, benzodioxolila, quinolinila, oxazolila, 2,3-diidrobenzofuranila, tetraigotairanila, pirazolila, pirazinila, tiazolidinila, indanila, tienila, isoxazolila, piridazinila, tiadiazolila, 20 pirrolila, furanila, tiazolila, indolila, imidazolila, pirimidinila, benzimidazolila, triazolila, tetrazolila e piridinila. Em outro aspecto da invenção, um sistema de anel saturado ou insaturado de 3 a 10 membros é piperidinila, piridinila ou fenila.

25 Exemplos de sistemas de anéis monocíclicos saturados ou insaturados de 4 a 7 membros incluem ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, furanila, tienila, pirrolila, fenila,

oxazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e tetrazolila.

5 Numa modalidade da presente invenção, R^{10} representa hidrogênio, ou um sistema de anel saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos de anel (por exemplo, nenhum, um ou dois heteroátomos de anel), os quais, quando presentes, são
10 selecionados de nitrogênio e oxigênio, o sistema de anel não sendo substituído ou sendo substituído por um ou mais (por exemplo, um, dois, três ou quatro) substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, ciano,
15 carboxila, hidroxila, nitro, $-S(O)_xR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquilcarbonila, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxicarbonila e um sistema de anel monocíclico
20 saturado ou insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros, opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos de anel (por exemplo, nenhum, um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel), os quais, quando presentes, são selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel
25 monocíclico em si não sendo substituído ou sendo substituído por um ou mais substituintes (por exemplo, um, dois, três ou quatro substituintes) independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo

ou iodo), trifluorometila, hidroxila, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ e C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxi.

Em outra modalidade, R^{10} representa hidrogênio ou um sistema de anel saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, 5 opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos de anel (por exemplo, nenhum, um ou dois heteroátomos de anel), os quais, quando presentes, são independentemente selecionados de nitrogênio e oxigênio, o sistema de anel não sendo substituído ou sendo substituído por um ou dois 10 substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, ciano, carboxila, hidroxila, nitro, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquila, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_4 ou 15 C_1-C_2 alquilcarbonila, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcoxycarbonila e um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos de anel (por exemplo, um ou dois heteroátomos de anel), os quais, quando presentes, são independentemente 20 selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel monocíclico em si não sendo substituído ou sendo substituído por um ou mais substituintes (por exemplo, um ou dois substituintes) independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), 25 trifluorometila, hidroxila, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ e C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcóxi.

Numa adicional modalidade, R^{10} representa hidrogênio ou um sistema de anel saturado ou insaturado de

5 ou 6 membros, compreendendo nenhum, um ou dois heteroátomos de anel, os quais, quando presentes, são independentemente selecionados de nitrogênio e oxigênio, o sistema de anel não sendo substituído ou sendo substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, carboxila, hidroxila, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquila, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquilcarbonila e C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcoxicarbonila.

Em ainda outra modalidade, R^{10} representa hidrogênio ou um sistema de anel saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, compreendendo nenhum, um ou dois heteroátomos de anel, os quais, quando presentes, são independentemente selecionados de nitrogênio e oxigênio, o sistema de anel não sendo substituído ou sendo substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcoxicarbonila.

Em ainda outra modalidade, R^{10} representa hidrogênio, fenila, piridinila ou um anel de piperidinila opcionalmente substituído por C_1-C_4 alcoxicarbonila.

Em uma outra modalidade, R^{10} é hidrogênio.

Em ainda outra modalidade, R^{10} é fenila, piridinila, ou um grupo piperidinila opcionalmente substituído por C_1-C_4 alcoxicarbonila.

Em ainda outro aspecto da invenção, R^6 é $(CH_2)_qR^{10a}$, onde q é 0, 1, 2 ou 3 (por exemplo, 2); R^{10a} é fenila, piridila, $NR^{9a}R^{9b}$ ou piperidinila (opcionalmente, N-

substituída por $C(O)O(C_{1-6} \text{ alquila})$; e R^{9a} e R^{9b} são, independentemente, C_{1-4} alquila (por exemplo, metila ou etila).

Numa adicional modalidade da invenção, R^{15} , R^{16} ,
5 R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , cada qual independentemente, representam hidrogênio ou C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila.

Em ainda outra modalidade da invenção, R^{15} , R^{16} ,
 R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} , cada qual independentemente, representam C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila; e R^{16} , R^{18} , R^{19} ,
10 R^{20} , R^{21} e R^{23} podem também ser hidrogênio.

Em outra modalidade da invenção, R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} ,
 R^{21} e R^{23} , cada qual independentemente, representam hidrogênio ou C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila.

Em ainda outra modalidade, R^{15} , R^{17} e R^{22}
15 representam, independentemente, C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila.

Numa adicional modalidade da invenção, R^7 representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático, de 5 a 14 membros (isto é, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou
20 14 membros), o qual é opcionalmente substituído por nenhum, um ou mais (por exemplo, nenhum, um, dois, três ou quatro) substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou
25 C_1-C_2 alquila (opcionalmente substituído por nenhum, um ou dois, $-NR^{24}R^{25}$), C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcóxi (opcionalmente substituído por nenhum, um ou mais, por exemplo, nenhum, um ou dois $-NR^{26}R^{27}$), C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcoxycarbonila,

27
6.0

-NR²⁸R²⁹, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₆ ou C₀-C₄ ou C₀-C₂ alquil-R³⁴, e fenila ou um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros (cada um dos quais não sendo substituído ou sendo substituído por um ou mais, por exemplo, um, dois, três ou quatro, substituintes independentemente selecionados de halogênio, tais como, flúor, cloro, bromo ou iodo, trifluorometila, hidroxila, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquila, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcóxi e -NR³⁵R³⁶).

Em outra modalidade da invenção, R⁷ representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático, de 6 a 14 membros (isto é, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros), o qual é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um, dois, três ou quatro) substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquila (opcionalmente substituído por pelo menos um, por exemplo, um ou dois, -NR²⁴R²⁵), C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcóxi (opcionalmente substituído por pelo menos um, por exemplo, um ou dois -NR²⁶R²⁷), C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcoxicarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₆ ou C₀-C₄ ou C₀-C₂ alquil-R³⁴, e fenila ou um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros (cada um dos quais podendo ser opcionalmente substituído por um ou mais, por exemplo, um, dois, três ou quatro, substituintes

28
CO

independentemente selecionados de halogênio, tais como, flúor, cloro, bromo ou iodo, trifluorometila, hidroxila, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquila, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcóxi e -NR³⁵R³⁶).

5 Numa adicional modalidade da invenção, R⁷ representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático, de 6 a 14 membros (isto é, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 membros), o qual é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um, dois, três ou quatro) substituintes
10 independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquila (opcionalmente substituído por pelo menos um, por exemplo, um ou dois, -NR²⁴R²⁵), C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcóxi (opcionalmente
15 substituído por pelo menos um, por exemplo, um ou dois -NR²⁶R²⁷), C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcoxicarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ ou C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³ e C₀-C₆ ou C₀-C₄ ou C₀-C₂ alquil-R³⁴.

20 Quando R⁷ representa um sistema de anel heteroaromático de 5 a 14 membros, o qual é opcionalmente substituído, o sistema de anel compreende de 1 a 4 heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Similarmente, se um
25 substituinte em R⁷ representa um anel heteroaromático de 5 a 6 membros, o qual é opcionalmente substituído, o anel compreende de 1 a 4 heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Quando R^7 representa um sistema de anel heteroaromático de 6 a 14 membros, o qual é opcionalmente substituído, o sistema de anel compreende de 1 a 4 heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Similarmente, se um substituinte em R^7 representa um anel heteroaromático de 5 a 6 membros, o qual é opcionalmente substituído, o anel compreende de 1 a 4 heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Quando R^7 representa um sistema de anel heteroaromático opcionalmente substituído, o sistema de anel compreende de 1 a 4 heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Exemplos de sistemas de anéis aromáticos ou heteroaromáticos de 5 a 14 membros (6 a 14 membros) que podem ser usados podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos, em que os dois ou mais anéis são fundidos, incluindo um ou mais (em qualquer combinação) de fenila, naftila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,4-triazinila, azepinila, oxepinila, tiepinila, indenila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotiofenila, indolila, isoindolila, benzimidazolila, indazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila e dibenzofuranila. Sistemas de anéis preferidos incluem fenila e naftila.

Exemplos de anéis heteroaromáticos de 5 a 6 membros incluem piridinila, triazolila e tetrazolila.

Numa modalidade da invenção, R^7 representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático de 5 a 10 membros (por exemplo, de 6 a 10 membros), opcionalmente substituído por nenhum, um ou mais (por exemplo, nenhum, um ou dois) substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila (opcionalmente substituído por (por exemplo, nenhum, um ou dois) $-NR^{24}R^{25}$), C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxi (opcionalmente substituído por (por exemplo, nenhum, um ou dois) $-NR^{26}R^{27}$), C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alcóxicarbonila, $-NR^{28}R^{29}$, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquilcarbonilamino, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_0-C_4 ou C_0-C_2 alquil- R^{34} , fenila e um anel heteroaromático de 5 a 6 membros.

Numa modalidade da invenção, R^7 representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático de 6 a 10 membros, opcionalmente substituído por nenhum, um ou mais (por exemplo, nenhum, um ou dois) substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquila (opcionalmente substituído por (por exemplo, nenhum, um ou dois) $-NR^{24}R^{25}$), C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcóxi (opcionalmente substituído por (por exemplo, nenhum, um ou dois) $-NR^{26}R^{27}$), C_1-C_4 ou C_1-C_2 alcóxicarbonila, $-NR^{28}R^{29}$, C_1-C_4 ou

C₁-C₂ alquilcarbonilamino, C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquil-sulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₄ ou C₀-C₂ alquil-R³⁴.

Numa outra modalidade, R⁷ representa um sistema
5 de anel aromático de 5 a 10 membros (por exemplo, de 6 a 10 membros), opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₄, ou
10 C₁-C₂ alquila (opcionalmente substituído por pelo menos um, (por exemplo, um ou dois) -NR²⁴R²⁵), C₁-C₄, ou C₁-C₂ alcóxi (opcionalmente substituído por pelo menos um (por exemplo, um ou dois) -NR²⁶R²⁷), C₁-C₄, ou C₁-C₂ alcóxicarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilcarbonilamino, C₁-C₄ ou
15 C₁-C₂ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₄ ou C₀-C₂ alquil-R³⁴, fenila e um anel heteroaromático de 5 a 6 membros.

Em outra modalidade, R⁷ representa um sistema de anel aromático de 6 a 10 membros, opcionalmente substituído
20 por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquila (opcionalmente substituído por pelo menos um, (por exemplo, um ou dois) -NR²⁴R²⁵), C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcóxi
25 (opcionalmente substituído por pelo menos um (por exemplo, um ou dois) -NR²⁶R²⁷), C₁-C₄ ou C₁-C₂ alcóxicarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquilcarbonilamino, C₁-C₄ ou

32
60

C₁-C₂ alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰,
-SO₂NHR³³, C₀-C₄ ou C₀-C₂ alquil-R³⁴.

Numa outra modalidade, R⁷ representa um sistema
de anel aromático de 5 a 10 membros (por exemplo, de 6 a 10
5 membros), opcionalmente substituído por um ou mais (por
exemplo, um, dois, três ou quatro) átomos de halogênio.

Numa outra modalidade, R⁷ é fenila ou naftila,
opcionalmente substituído por halogênio (por exemplo,
flúor, cloro ou bromo), hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi,
10 CF₃ ou OCF₃.

Numa outra modalidade da invenção, R²⁴, R²⁵, R²⁶,
R²⁷, R²⁸ e R²⁹, cada qual independentemente, representa
hidrogênio ou C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila. Deverá ser
entendido que se existir mais de um grupo -NR²⁴R²⁵, os
15 grupos poderão ser idênticos ou diferentes entre si.
Comentários similares se aplicam se existir mais de um
grupo -NR²⁶R²⁷.

Numa adicional modalidade, R³⁰ representa
hidrogênio; C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila; fenil-C₀-C₆,
20 ou C₀-C₄, ou C₀-C₂ alquila (por exemplo, fenila ou benzila);
ou C₁-C₆, C₁-C₄, C₁-C₂, C₂-C₆ ou C₂-C₄ alquilenos-NR³¹R³² e
tanto R³¹ como R³², cada qual independentemente, representa
hidrogênio ou C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila, ou R³¹ e R³²
juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram
25 fixados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6
membros, opcionalmente compreendendo um adicional
heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio,

33
Cee

tal como, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila.

Numa outra modalidade, R^{30} representa hidrogênio; C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 alquila; fenil- C_0-C_6 , ou C_0-C_4 , ou
5 C_0-C_2 alquila (por exemplo, fenila ou benzila); ou C_2-C_6 ou C_2-C_4 alquilenos- $NR^{31}R^{32}$ e tanto R^{31} como R^{32} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila, ou R^{31} e R^{32} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados, formam um anel
10 heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio, tal como, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila.

Em ainda outra modalidade, R^{30} representa
15 hidrogênio; C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquilenos- $NR^{31}R^{32}$ e tanto R^{31} como R^{32} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila, ou R^{31} e R^{32} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados, formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6
20 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio, tal como, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila.

Numa adicional modalidade, R^{33} representa
25 hidrogênio; C_1-C_6 , ou C_1-C_4 , ou C_1-C_2 alquila; fenil- C_0-C_6 , ou C_0-C_4 , ou C_0-C_2 alquila (por exemplo, fenila ou benzila); ou C_2-C_6 ou C_2-C_4 alquilenos- $NR^{37}R^{38}$ e tanto R^{37} como R^{38} , cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C_1-C_6 , ou

C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila, ou R³⁷ e R³⁸ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados, formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio, tal como, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila.

Em outra modalidade, R³³ representa hidrogênio; C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila ou fenila.

Numa outra modalidade, R³⁴ representa um anel saturado de 5 ou 6 membros contendo nitrogênio, por exemplo, um anel contendo um ou dois átomos de nitrogênio de anel, tal como, hidantoína.

Em ainda outra modalidade, R³⁵ e R³⁶, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆, ou C₁-C₄, ou C₁-C₂ alquila.

Em outra modalidade, a invenção proporciona um composto de fórmula (I), em que:

- R¹ é hidrogênio;
- "e" é 0 ou 1 (por exemplo 1);
- 20 - R² e R³ representam hidrogênio ou metila (por exemplo R² e R³ são ambos hidrogênio);
- R⁴ e R⁵, e, quando presentes, R^{4'} e R^{5'} são todos hidrogênio;
- A é C(O);
- 25 - D é O;
- m é 1 ou 2 (por exemplo 1);
- n é 1;

- R^{7a} e R^{7b} representam, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4} alquila (por exemplo, metila), (por exemplo, R^{7a} e R^{7b} são ambos hidrogênio);
 - R^7 é fenila ou naftila opcionalmente substituído por
5 halogênio (por exemplo, flúor, cloro ou bromo), hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CF_3 ou OCF_3 ;
 - R^6 é $(CH_2)_q R^{10a}$, onde q é 0, 1, 2 ou 3 (por exemplo 2); R^{10a} é fenila, piridila, $NR^{9a}R^{9b}$ ou piperidinila (opcionalmente N-substituído por $C(O)O(C_{1-6}$ alquila)); e R^{9a} e R^{9b} são,
10 independentemente, C_{1-4} alquila (por exemplo metila ou etila);
- ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Numa modalidade da invenção (sujeita à condição anteriormente definida):

- 15 - R^1 representa hidrogênio;
- "e" é 0 ou 1;
- cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ e $R^{5'}$ representa hidrogênio;
- A representa $C(O)$ ou CH_2 ;
- D representa oxigênio;
- 20 - m é 1;
- n é 1;
- R^6 representa um grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;
- X representa um grupo C_1-C_5 alquilenos;
- Z representa um grupo C_1-C_2 alquilenos;
- 25 - p e q, cada qual independentemente, representa 0 ou 1;
- Y representa uma ligação, oxigênio, CH_2 ou NR^9 ;
- R^9 representa metila ou etila;

- R¹⁰ representa hidrogênio, fenila, piridinila ou um grupo piperidinila opcionalmente substituído por C₄ alcóxicarbonila; e
- R⁷ representa um sistema de anel aromático de 6 a 10
5 membros, opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio.

Numa modalidade da invenção (sujeita à condição anteriormente definida):

- R¹ representa hidrogênio;
- 10 - "e" é 0 ou 1;
- cada um de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} e R^{5'} representa hidrogênio;
- A representa C(O);
- D representa oxigênio;
- m é 1;
- 15 - n é 1;
- R⁶ representa um grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰;
- X representa um grupo C₁-C₅ alquilenos;
- Z representa um grupo C₁-C₂ alquilenos;
- p e q, cada qual independentemente, representa 0 ou 1;
- 20 - Y representa uma ligação, oxigênio, CH₂ ou NR⁹;
- R⁹ representa metila ou etila;
- R¹⁰ representa hidrogênio, fenila, piridinila ou um grupo piperidinila opcionalmente substituído por C₄ alcóxicarbonila; e
- 25 - R⁷ representa um sistema de anel aromático de 6 a 10 membros, opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio.

Um exemplo de um composto da invenção inclui:

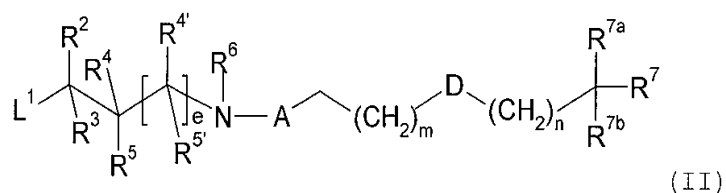
- tert-butil 4-({2-([2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino)metil)piperidino-1-carboxilato;
- N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetilóxi-N-piperidin-4-ilmetil-propionamida;
- N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-N-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida;
- N-benzil-N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil]-3-fenetilóxi-propanamida;
- N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-N-(3-piridilmetil)-propanamida;
- N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-N-fenila-propanamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida;
- N-(3-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-3-(2-feniletóxi)-N-(2-feniletil)-propanamida;
- N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-N-(5-fenetiloxipentil)-propanamida;
- 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]-N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-N-fenetil-propanamida;
- N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetilóxi-N-piperidin-4-il-propanamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}-3-(2-

- feniletóxi)propanamida;
- 4-hidróxi-7-[2-({2-[[3-(2-feniletóxi)propil]-2-fenil-etil)amino]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona;
 - N-[2-(dimetilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida;
 - N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etóxi}propanamida;
 - 10 - 3-[2-(3-clorofenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
 - N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etóxi]propanamida;
 - 15 - 3-[2-(2,3-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
 - 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)-etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
 - 20 - N-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etóxi]-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
 - 25 - N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)-propanamida;
 - 3-[2-(2,6-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-

- [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil}propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-trifluorometilfenil)etóxi]propanamida;
- 5 - 3-[2-(4-clorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil}propanamida;
- 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
- 10 [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-metilfenil)etóxi]propanamida;
- 15 - N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-hidroxifenil)etóxi]propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etóxi]propanamida;
- 20 - 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida; ou,
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-naftil)etóxi]propanamida,
- 25 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

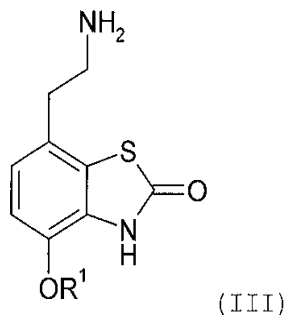
A presente invenção proporciona ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme acima definido, cujo processo compreende:

- 5 (a) reagir um composto de fórmula (II):

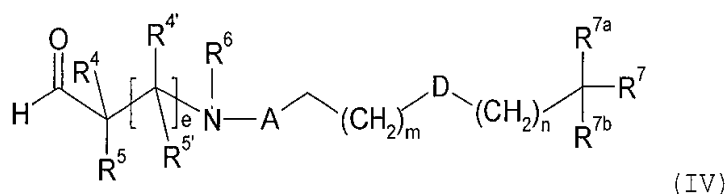


- onde L^1 representa um grupo de saída (por exemplo, cloro, bromo, iodo, metanossulfonato ou *para*-toluenossulfonato) e "e", R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m e n são como definido na fórmula (I), mas R^2 e R^3 não são ambos alquila, com um composto de fórmula (III) ou um adequado sal do mesmo (por exemplo, sal de bromidrato ou de cloridrato):

15



- onde R^1 é como definido na fórmula (I), na presença de uma base (por exemplo, carbonato de potássio, trietilamina ou diisopropiletilamina); ou
- 20 (b) quando R^2 e R^3 , cada qual representando hidrogênio, reagir um composto de fórmula (IV):



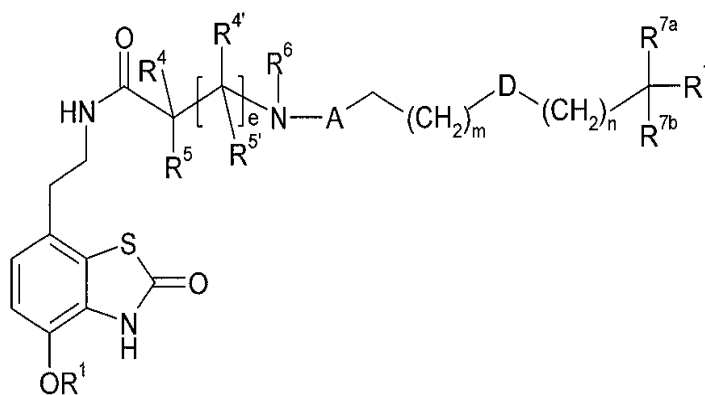
(IV)

onde "e", R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, A, D, m e n são como definido na fórmula (I), com um composto de fórmula (III) ou um sal adequado do mesmo conforme definido em (a)

5 acima, na presença de um adequado agente de redução (por exemplo, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, ou hidrogênio, na presença de um catalisador de paládio sobre carbono ou de óxido de paládio); ou

(c) quando R² e R³ cada qual representando hidrogênio,

10 contatar um composto de fórmula (V):



(V)

onde "e", R¹, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, A, D, m e n são como definido na fórmula (I), com um adequado agente de

15 redução (por exemplo, hidreto de alumínio lítio ou complexo de tetraidrofurano borano);

e, opcionalmente, após as etapas (a), (b) ou (c), executar uma ou mais etapas das seguintes:

- converter o composto obtido em um outro composto da

20 invenção;

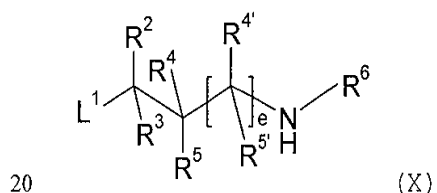
- formar um sal farmacêuticamente aceitável do composto.

Na etapa (a) do processo, a reação pode ser convenientemente realizada em um solvente orgânico, tal como, *N,N*-dimetilformamida, etanol, *n*-butanol ou sulfóxido de dimetila, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 50 a 140°C.

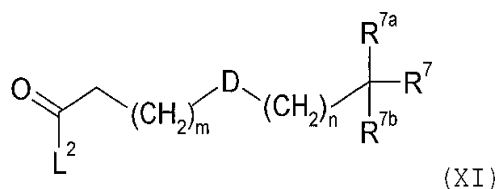
Na etapa (b) do processo, a reação pode ser convenientemente realizada em um solvente orgânico, tal como, metanol, etanol, diclorometano, ácido acético ou *N,N*-dimetilformamida, contendo até 10% em peso de água e ácido acético.

Na etapa (c) do processo, a reação pode ser convenientemente realizada em um solvente orgânico, tal como, tetraidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, de 0 a 60°C.

Os compostos de fórmula (II) em que A representa carbonila, podem ser preparados mediante reação de um composto de fórmula (X):



onde L¹, "e", R², R³, R⁴, R⁵, R⁴', R⁵' e R⁶ são como definido na fórmula (II), com um composto de fórmula (XI):



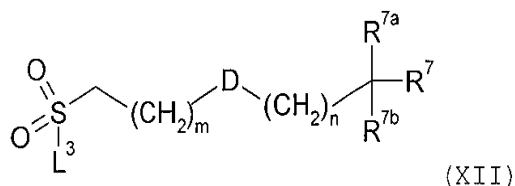
onde L^2 representa um grupo de saída (tal como, hidroxila ou halogênio, por exemplo, cloro) e m, n, D, R^7 , R^{7a} e R^{7b} são como definido na fórmula (II).

Quando L^2 representa hidroxila, a reação é
5 convenientemente realizada na presença de um reagente de ativação, por exemplo, carbonildiimidazol ou O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HATU), em um solvente orgânico, por exemplo, N,N-dimetilformamida ou diclorometano, a uma
10 temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 60°C.

Quando L^2 representa cloro, a reação é convenientemente realizada na presença de uma base, por exemplo, trietilamina ou diisopropiletilamina, em um solvente orgânico, por exemplo, diclorometano ou
15 tetraidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 25°C.

Os compostos de fórmula (I) em que A representa metileno podem ser preparados mediante contato de um correspondente composto de fórmula (I), em que A representa
20 carbonila, com um agente redutor, por exemplo, hidreto de alumínio lítio ou um complexo de tetraidrofurano borano em um solvente orgânico, por exemplo, tetraidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0 to 60°C.

Os compostos de fórmula (II), em que A representa
25 sulfonila podem ser preparados mediante reação de um composto de fórmula (X), conforme definido acima, com um composto de fórmula (XII):



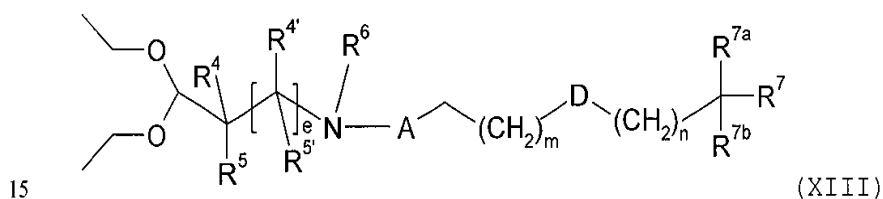
onde L^3 representa um grupo de saída (por exemplo, halogênio e m , n , D , R^7 , R^{7a} e R^{7b} são como definido na fórmula (II). A reação pode ser realizada na presença de

5 uma base, por exemplo, trietilamina ou diisopropiletilamina, em um solvente orgânico, por exemplo, diclorometano ou tetraidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 25°C.

Os compostos de fórmula (III) podem ser

10 preparados conforme descrito na publicação *Organic Process Research & Development*, 2004, 8(4), 628-642.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados mediante tratamento de um composto de fórmula (XIII):



em que "e", R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A , D , m e n são como definido na fórmula (IV), com um ácido forte, tal como, ácido clorídrico concentrado, em um solvente orgânico, tal como, 1,4-dioxano, a uma temperatura, por

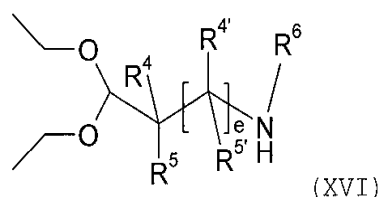
20 exemplo, de 25°C.

Os compostos de fórmula (IV), alternativamente, podem ser preparados mediante oxidação de um composto de fórmula (XIV):

tetraidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 25°C.

Quando L^4 representa hidroxila, a reação é convenientemente realizada na presença de um reagente de ativação, por exemplo, carbonildiimidazol ou O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HATU), em um solvente orgânico, por exemplo, N,N-dimetilformamida ou diclorometano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 60°C.

Os compostos de fórmula (XIII) em que A representa carbonila podem ser preparados mediante reação de um composto de fórmula (XVI):

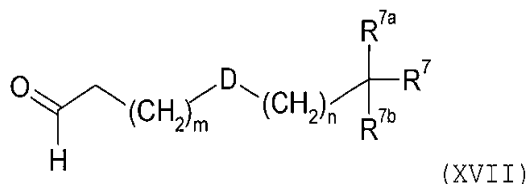


onde "e", R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$ e R^6 são como definido na fórmula (XIII), com um composto de fórmula (XI), conforme definido acima.

Os compostos de fórmula (XIII) em que A representa sulfonila podem ser preparados mediante reação de um composto de fórmula (XVI), conforme definido acima, com um composto de fórmula (II), na presença de uma base, tal como, trietilamina ou diisopropiletilamina, em um solvente orgânico, tal como, diclorometano ou tetraidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 25°C.

Os compostos de fórmula (XIII) em que A representa metileno podem ser preparados mediante reação de um composto de fórmula (XVI), conforme definido acima, com um composto de fórmula XVII):

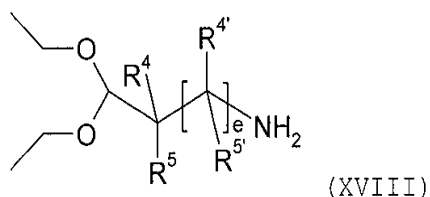
5



onde m, n, D, R⁷, R^{7a} e R^{7b} são como definido na fórmula (XIII), na presença de um adequado agente redutor (por exemplo, cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio, em um solvente orgânico, por exemplo, metanol, etanol, diclorometano ou N,N-dimetilformamida, contendo, por exemplo, 0-10% em peso de água. A reação pode também ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo, etanol, ácido acético ou metanol (ou uma combinação dos mesmos), sob uma atmosfera de gás hidrogênio, com um adequado catalisador, por exemplo, paládio sobre carbono a 5-10% em peso ou óxido de platina.

Os compostos de fórmulas (XIV) e (XV) podem ser preparados por processos similares aos descritos para a preparação dos compostos de fórmula (XIII).

Os compostos de fórmula (XVI) podem ser preparados mediante reação de um composto de fórmula (XVIII):



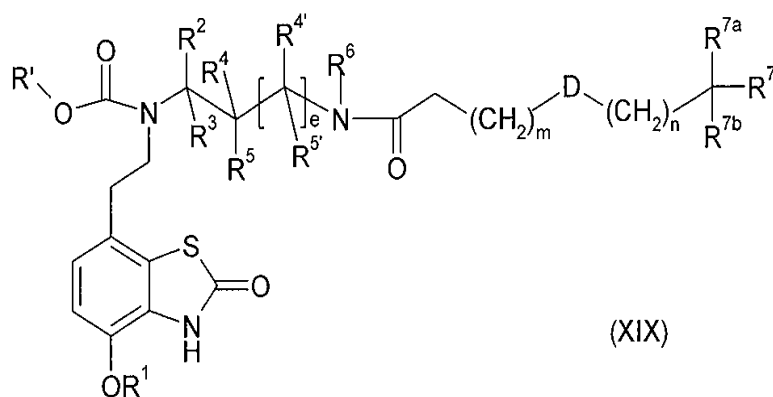
onde "e", R^4 , R^5 , $R^{4'}$ e $R^{5'}$ são como definido na fórmula (XVI), com um composto de fórmula (XIX), R^6 -CHO, onde R^6 é conforme definido na fórmula (XVI), na presença de um

5 agente redutor, por exemplo, cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio, em um solvente orgânico, por exemplo, metanol, etanol, diclorometano ou *N,N*-dimetilformamida, contendo, por exemplo, 0-10% em peso de água. A reação pode também ser realizada em um solvente

10 orgânico, por exemplo, etanol, ácido acético ou metanol (ou uma combinação dos mesmos), sob uma atmosfera de gás hidrogênio, com um adequado catalisador, por exemplo, paládio sobre carbono a 5-10% em peso ou óxido de platina.

O composto de fórmula (I) onde A é C(O), "e" é 0

15 e R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são todos hidrogênio, pode ser preparado mediante desproteção de um composto de fórmula XIX):

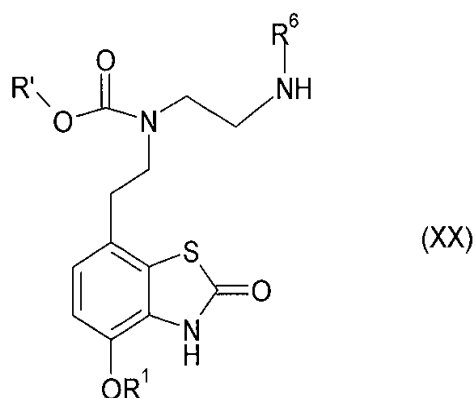


onde R' é alquila ou outra adequada parte de um grupo de

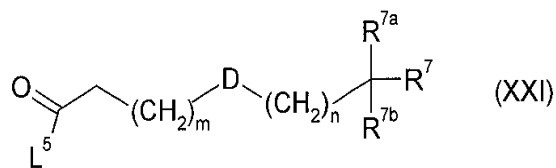
20 proteção (tal como, Cbz), por exemplo, usando ácido

trifluoroacético em um adequado solvente (por exemplo, diclorometano) ou hidrogenação sobre Pd/C em um solvente alcoólico.

Um composto de fórmula (XIX) pode ser preparado
5 mediante acoplamento de um composto de fórmula (XX):



com um ácido ou derivado de ácido de fórmula (XXI):

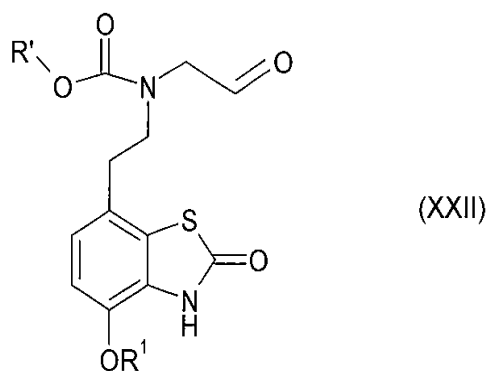


10

onde R⁵ é OH, Cl ou, junto com o restante da fórmula (XXI), um adequado anidrido, em um solvente adequado e, opcionalmente, em um adequado agente de acoplamento (tal como, DCC, PyBrOP ou HATU).

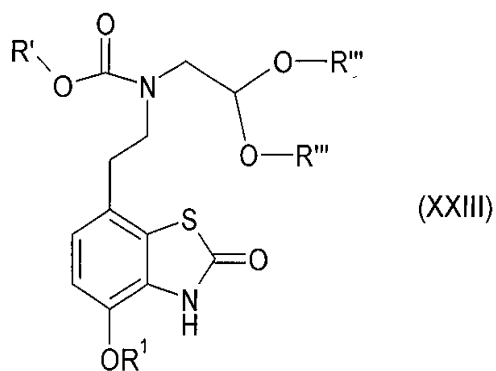
15

Um composto de fórmula (XX) pode ser preparado mediante reação de um composto de fórmula (XXII):



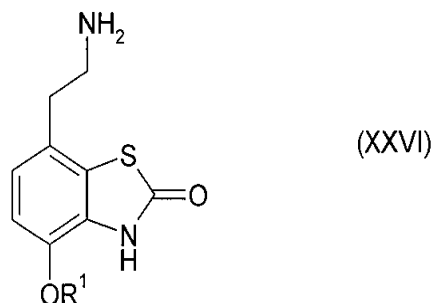
com NH_2R^6 , por exemplo, usando condições de aminação redutoras (por exemplo, usando cianoboroidreto de sódio ou acetoxiboroidreto de sódio em uma solução alcoólica aquosa) ou hidrogenação catalítica (por exemplo, Pd/C) em água ou com um co-solvente miscível em água (por exemplo, THF, porém, por exemplo, um solvente diferente de um álcool).

Um composto de fórmula (XXII) pode ser preparado mediante hidrólise de acetal de um composto de fórmula (XXIII):

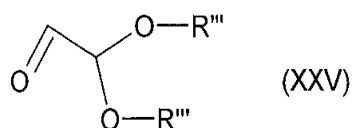


onde cada R''' é, independentemente, C_{1-6} alquila, usando, por exemplo, um ácido na presença de água ou outro composto de carbonila (trans-acetalização com, por exemplo, acetona).

Um composto de fórmula (XXIII) pode ser preparado mediante acoplamento de um composto de fórmula (XXVI):

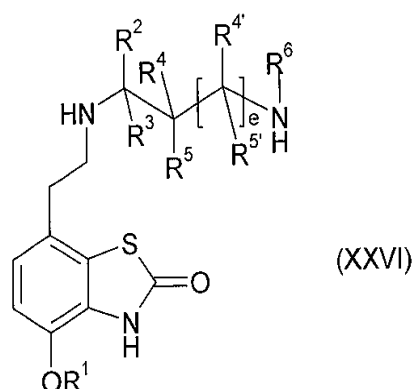


5 com um composto de fórmula (XXV):



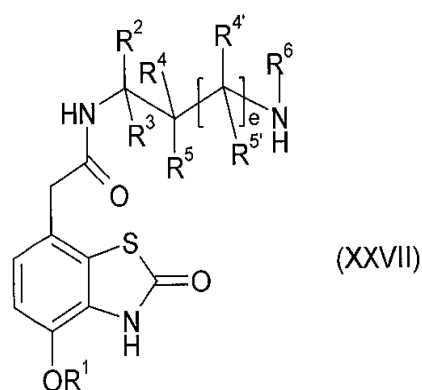
por exemplo, usando aminação redutora (tal como, usando cianoboroidreto de sódio ou acetoxiboroidreto de sódio em
10 uma solução alcoólica aquosa) ou hidrogenação catalítica (por exemplo, Pd/C) em água ou com um co-solvente miscível em água (por exemplo, THF, porém, por exemplo, um solvente diferente de um álcool); e, depois, protegendo o produto assim formado com $R'OC(O)R''''$, onde R'''' é cloreto ou
15 $R'OC(O)O$ (isto é, o composto como um todo é um anidrido) sob condições padrões conhecidas da literatura.

Os compostos de fórmula (I) onde A é C(O) e R^2 e R^3 são ambos alquila podem ser preparados mediante acoplamento de um composto de fórmula (XI) com um composto de fórmula
20 (XXVI):



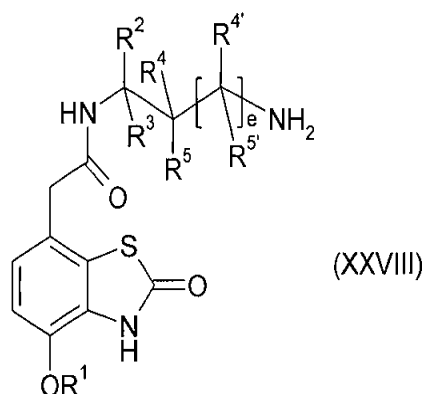
onde L^2 é um grupo de saída (tal como, hidróxi ou halogênio, por exemplo cloro) sob condições padrões da literatura.

- 5 Um composto de fórmula (XXVI) pode ser preparado mediante redução de um composto de fórmula (XXVII):



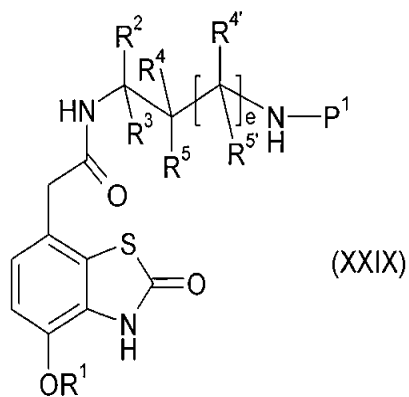
sob condições de redução de amida conforme visto na
10 literatura (por exemplo, usando borano em tetraidrofurano, a uma temperatura na faixa de 10-50°C).

Um composto de fórmula (XXVII) em que R^6 é diferente de hidrogênio pode ser preparado mediante aaminação redutora de um composto de fórmula (XXVIII):



com um apropriado aldeído (por exemplo, um aldeído de
fórmula $(O)CHCH_2-Y-(Z)_q-R^{10}$), por meio de hidrogenação (por
exemplo, 1-5 bar de hidrogênio, usando um adequado
5 catalisador (tal como, paládio em carbono) em um adequado
solvente (por exemplo, etanol), a uma temperatura na faixa
de 10-50°C), ou mediante uso de triacetoxiboroidreto ou
cianoboroidreto de sódio em um solvente adequado (tal como,
metanol e ácido acético) a uma temperatura na faixa de 10-
10 40°C.

Um composto de fórmula (XXVIII) pode ser
preparado mediante desproteção de um composto de fórmula
(XXIX):



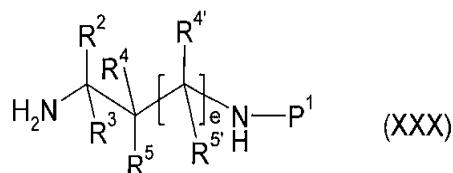
15

onde P^1 é um adequado grupo de proteção, tal como, terc-
butoxicarbonila, sob condições padrões observadas na

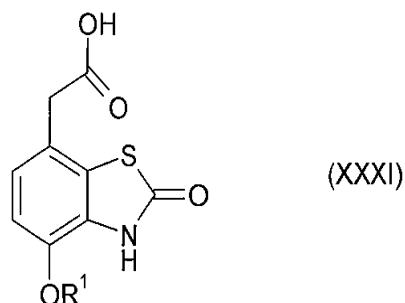
literatura (tal como, ácido trifluoroacético em diclorometano a uma temperatura na faixa de 10-30°C).

Um composto de fórmula (XXIX) pode ser preparado mediante acoplamento de um composto de fórmula (XXX):

5



com um composto de fórmula (XXXI):



10 na presença de um agente de acoplamento de peptídeo (tal como, DCC, EDCI ou HATU), em um solvente inerte (por exemplo, diclorometano), na presença de uma base adequada (tal como, uma amina terciária, por exemplo, trietilamina ou base de Hunig), a uma temperatura na faixa de -20 to
15 50°C.

Os compostos de fórmulas (X), (XI), (XII), (XVII), (XVIII), (XIX), (XXVI), (XXV), (XXX) e (XXXI) podem ser preparados usando técnicas conhecidas.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos
20 em outros compostos de fórmula (I) usando procedimentos padrões.

Por exemplo, os compostos de fórmula (I) em que R^{10} representa um sistema de anel de 3 a 10 membros (por exemplo, piperidinila) substituído por um grupo substituinte de C_1-C_6 alcóxicarbonila, pode ser convertido
5 nos correspondentes compostos em que o sistema de anel é substituído mediante tratamento do anterior, por exemplo, com ácido trifluoroacético ou cloreto de hidrogênio anidro, em um solvente orgânico, tal como, diclorometano ou 1,4-dioxano, a uma temperatura, por exemplo, na faixa de 15 a
10 30°C.

Deverá ser observado pelos especialistas versados na técnica que nos processos da presente invenção determinados grupos funcionais, tais como, grupos hidroxila ou amino nos reagentes, podem precisar ser protegidos por
15 grupos de proteção. Assim, a preparação dos compostos de fórmula (I) pode envolver em um apropriado estágio, a remoção de um ou mais grupos de proteção.

A proteção e desproteção de grupos funcionais é descrita nas publicações 'Protective Groups em Organic
20 Chemistry', editada por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) e 'Protective Groups em Organic Synthesis', 3a. edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Os compostos de fórmula (I) acima podem ser convertidos em um sal farmaceuticamente aceitável dos
25 mesmos, por exemplo, um sal de adição de ácido, tal como, um cloridrato (por exemplo, um dicloridrato), um bromidrato (por exemplo, um dibromidrato), um trifluoroacetato (por exemplo, um di-trifluoroacetato), um sulfato, fosfato,

acetato, fumarato, maleato, tartarato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

Os compostos de fórmula (I) são capazes de
5 existir nas formas estereoisoméricas. Deverá ser entendido que a presente invenção abrange o uso de todos os isômeros geométricos e ópticos (incluindo os atropisômeros) dos compostos de fórmula (I) e misturas dos mesmos, incluindo os racematos. O uso de tautômeros e misturas dos mesmos
10 também forma um aspecto da presente invenção. As formas enantiomericamente puras são particularmente desejadas.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados no tratamento de:

- 15 1. Trato respiratório - doenças obstrutivas das vias aéreas, incluindo: asma, como dos tipos de asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca e asma induzida por exercícios, induzida por drogas (incluindo aspirina e induzida por NSAID) e asma induzida por poeira,
20 intermitente e persistente e de todas as gravidades e outras causas de hipersensibilidade às vias aéreas; a doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrose cística; sarcoidose, doença do
25 pulmão de fazendeiro (tipo de pneumonia) e doenças correlacionadas, pneumonia de hipersensibilidade; fibrose do pulmão, incluindo alveolite de formação fibrosa criptogênica, pneumonia intersticial idiopática, terapia anti-neoplástica de complicação fibrosa e infecção crônica,

incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções causadas por fungos; complicações de transplante de pulmão; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura do pulmão e hipertensão pulmonar; atividade anti-tussiva, incluindo tratamento de tosse crônica associada a condições inflamatórias e secretórias das vias aéreas e tosse iatrogênica; rinite aguda e rinite crônica, incluindo a rinite medicamentosa e rinite vasomotora; rinites alérgicas perenes e sazonais, incluindo a rinite nervosa (febre de feno); polipose nasal; infecção viral aguda, incluindo o resfriado comum e infecção devido a um vírus sincicial respiratório, gripe, corona vírus (incluindo SARS) ou adenovírus; ou esofagite eosinofílica.

2. Ossos e juntas - artrites associadas com ou incluindo osteoartrite/osteoartrose, ambas primária e secundária para, por exemplo, displasia de quadril congênita, espondilite cervical e lombar e dores nas costas e pescoço; osteoporose; artrite reumatóide e doença de Still; espondilartropatias de soro negativo, incluindo espondilite ancilosante, artrite psoriática, artrite reativa e espondartropatia não-diferenciada; artrite séptica e outras artropatias correlacionadas à infecções e distúrbios ósseos, tal como, tuberculose, incluindo a doença de Pott e síndrome de Poncet; sinovite induzida por cristal aguda e crônica, incluindo gota de urato, doença de deposição de pirofosfato de cálcio e inflamação de tendão, bursal e sinovial correlacionada à apatita de cálcio; doença de Behcet, síndrome primária e secundária de Sjogren; esclerose sistêmica e escleroderma limitada; lúpus sistêmico eritematoso, doença mista de tecido conectivo e

doença de tecido conectivo não-diferenciada; miopatias inflamatórias, incluindo dermatomiositite e polimiositite; polimialgia reumática; artrite juvenil, incluindo artrites inflamatórias idiopáticas de qualquer distribuição de
5 juntas e síndromes associadas; e febre reumática e suas complicações sistêmicas; vasculites, incluindo arterite da célula gigante, arterite de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarterite nodosa, poliarterite microscópica e vasculites associadas com infecção viral, reações de
10 hipersensibilidade, crioglobulinas e para proteínas; dores na região baixa das costas; febre Mediterrânea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, febre Hiberniana Familiar, doença de Kikuchi; artalgias induzidas por drogas, tendinites e miopatias.

15 3. Dor e Remodelação do Tecido Conectivo de Distúrbios Musculares e do Esqueleto devido à Ocorrência de Danos (por exemplo, Danos causados por Esportes) ou de Doenças - artrites (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, gota ou artropatia causada por cristais); outras doenças
20 das juntas (tais como, degeneração do disco intervertebral ou degeneração da junta temporomandibular), doença de remodelação óssea (tal como, osteoporose, doença de Paget ou osteonecrose); policondrite; escleroderma; distúrbio misto do tecido conectivo; espondilartropatias ou doença
25 periodontal (tal como, periodontite).

4. Pele - psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato ou outras dermatites eczematosas e reações de hipersensibilidade do tipo retardado; fito- e fotodermatite; dermatite seborréica, dermatite

herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso e atrófico, pioderma gangrenoso, sarcóide de pele, lúpus discóide eritematoso, pênfigo, penfigóide, epidermólise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculites, eritemas tóxicas, eosinofilia cutânea, alopecia ou calvície circunscrita, calvície do padrão masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, tanto infecciosa como não-infecciosa; paniculite; linfomas cutâneos, câncer de pele sem ser do tipo melanoma e outras lesões displásticas; distúrbios induzidos por drogas, incluindo erupções fixadas por drogas.

5. Olhos - blefarite; conjuntivite, incluindo conjuntivite perene e alérgica vernal; irite; uveíte anterior e posterior; coroidite; doenças autoimunes; distúrbios degenerativos ou inflamatórios que afetam a retina; oftalmite, incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções, incluindo infecções causadas por vírus, fungos e bactérias.

6. Trato gastrointestinal - glossite, gengivite, periodontite; esofagite, incluindo refluxo; gastrenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite, incluindo colite ulcerativa, proctite, prurido anal; doenças de cólicas, síndrome de irritação do intestino e alergias correlacionadas a alimentos que causam efeitos distantes do intestino (por exemplo, enxaqueca, rinite ou eczema).

7. Abdômen - hepatite, incluindo a hepatite autoimune, alcoólica e viral; fibrose e cirrose hepática; colecistite; pancreatite, tanto aguda como crônica.

8. Genital/urinária - nefrite, incluindo nefrite intersticial e glomerulo-nefrite; síndrome nefrótica; cistite, incluindo cistite aguda e crônica (intersticial) e úlcera de Hunner; uretrite aguda e crônica, prostatite, epididimite, ooforite e salpingite; vulvo-vaginite; doença de Peyronie; disfunção erétil (tanto masculina como feminina).

9. Rejeição a aloenxertos - aguda e crônica, após, por exemplo, transplantes de rins, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea; ou após transfusão de sangue; ou enxertos crônicos versus doença do hospedeiro.

10. Sistema nervoso central (CNS) - doença de Alzheimer e outros distúrbios de demência, incluindo CJD e nvCJD; amiloidose; esclerose múltipla e outras síndromes demielinizadoras; arteriosclerose cerebral e vasculite; arterite temporal; miastenia grave; dor aguda e crônica (aguda, intermitente ou persistente, de origem central ou periférica) incluindo dor visceral, dor de cabeça, enxaqueca, neuralgia trigeminal, dor facial atípica, dor nas juntas e nos ossos, dor que surge de câncer e de invasão de tumor, síndromes de dores neuropáticas, incluindo dor diabética, pós-herpética e neuropatias associadas ao HIV; neurosarcoidose; complicações do sistema nervoso central e periférico de processos malignos, infecciosos ou autoimunes.

11. Outros distúrbios autoimunes e alérgicos, incluindo tiroidite de Hashimoto, doença de Grave, doença de Addison, diabetes melito, púrpura trombocitopênica idiopática, fascite eosinofílica, síndrome de hiper IgE, síndrome anti-

fosfolipídica.

12. Outros distúrbios com componentes inflamatórios ou imunológicos, incluindo a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), lepra, síndrome de Sezary e síndromes
5 paraneoplásticas.

13. Cardiovasculares - arteriosclerose, afetando a circulação coronária e periférica; pericardite; miocardite, cardiomiopatias inflamatórias e autoimunes, incluindo sarcóide miocárdica; danos causados por reperfusão
10 isquêmica; endocardite, valvulite e aortite, incluindo infecciosas (por exemplo, sífilítica); vasculite; distúrbios das veias próximas e periféricas, incluindo flebite e trombose, também incluindo trombose de veia profunda e complicações de varizes.

15 (14) Oncologia - tratamento de tipos de câncer comuns, incluindo próstata, mama, pulmão, ovário, pâncreas, intestino e cólon, estômago, pele e tumores no cérebro e malignidades que afetam a medula óssea (incluindo as leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como,
20 linfoma de Hodgkin e diferente do linfoma de Hodgkin, incluindo a prevenção e tratamento de doença metastática e reincidências de tumores, e síndromes paraneoplásticas; e

(15) Trato Gastrointestinal - doenças de cólicas, proctite, gastrenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn,
25 colite ulcerativa, colite microscópica, colite indeterminada, distúrbio de irritação do intestino, síndrome de irritação do intestino, diarreia não-inflamatória, alergias correlacionadas a alimentos que

causam efeitos distantes do intestino (por exemplo, enxaqueca, rinite e eczema).

Assim, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente
5 aceitável do mesmo, conforme anteriormente definido, para uso em terapia.

Em um adicional aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme
10 anteriormente definido, na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo "terapia" também inclui "profilaxia", a menos que existem específicas indicações em contrário. Os termos
15 "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser considerados como uma construção equivalente.

A profilaxia é esperada de ser particularmente importante para o tratamento de pessoas que sofreram de um episódio anterior ou estão, de outro modo, consideradas
20 como sendo de risco crescente de adquirir a doença ou condicionamento em questão. As pessoas que estão em risco de desenvolvimento de uma particular doença ou condicionamento doentio, geralmente, incluem aquelas que possuem uma história familiar da doença ou condicionamento
25 ou aquelas que foram identificadas por teste genético ou selecionadas como sendo particularmente suscetíveis ao desenvolvimento da doença ou condicionamento.

A invenção ainda proporciona um método de tratamento ou redução de risco de uma doença ou condicionamento inflamatório (incluindo uma doença ou condicionamento doentio das vias aéreas, como a doença
5 obstrutiva reversível), cujo método compreende a administração a um paciente com tal necessidade de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme anteriormente definido.

10 Em particular, os compostos da invenção podem ser usados no tratamento da síndrome da aflição respiratória adulta (ARDS), enfisema pulmonar, bronquite, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma e rinite.

15 Para os usos terapêuticos acima mencionados, a dosagem administrada, logicamente, irá variar com o composto empregado, com o modo de administração, com o tratamento desejado e com o distúrbio indicado. Por exemplo, a dosagem diária do composto da invenção, se
20 inalado, pode ser na faixa de 0,05 microgramas por quilograma ($\mu\text{g/kg}$) de peso do corpo a 100 microgramas por quilograma ($\mu\text{g/kg}$) de peso do corpo. Alternativamente, se o composto for administrado oralmente, então a dose diária do composto da invenção pode ser na faixa de 0,01 microgramas
25 por quilograma ($\mu\text{g/kg}$) de peso do corpo a 100 miligramas por quilograma (mg/kg) de peso do corpo.

Os compostos de fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser usados de

forma isolada, porém, geralmente, serão administrados na forma de uma composição farmacêutica, na qual o composto/sal (ingrediente ativo) de fórmula (I) está em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis. Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação de adequadas formulações farmacêuticas são descritos, por exemplo, na publicação "Pharmaceuticals - The Science de Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá, preferivelmente, compreender de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente, de 0,05 a 80% em peso, ainda mais preferivelmente, de 0,10 a 70% em peso e mais ainda preferivelmente, de 0,10 a 50% em peso do ingrediente ativo, todas as percentagens em peso sendo baseadas na composição total.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme anteriormente definido, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção proporciona ainda um processo para a preparação de uma composição farmacêutica, cujo processo compreende a mistura de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme anteriormente definido, com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis.

A composição farmacêutica pode ser administrada topicamente (por exemplo, à pele ou ao pulmão e/ou às vias aéreas) na forma de soluções, suspensões, aerossóis à base de heptafluoroalcano e formulações de pó seco, por exemplo, 5 formulações no dispositivo inalador conhecido como Turbuhaler®; ou sistemicamente, por exemplo, administração oral na forma de comprimidos, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos ou mediante administração parenteral, na forma de soluções ou suspensões ou através de administração 10 subcutânea ou, ainda, por administração retal na forma de supositórios ou pela via transdérmica.

As formulações de pó seco e de aerossóis pressurizados de HFA da invenção podem ser administradas por meio de inalação oral ou nasal. Para inalação, o 15 composto é desejavelmente finamente dividido. O composto finamente dividido preferivelmente apresenta um diâmetro médio de massa inferior a 10 μm , podendo ser suspenso em uma mistura de propelente com a ajuda de um dispersante, tal como, um ácido $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ graxo ou um sal do mesmo (por 20 exemplo, ácido oléico), um sal de bile, um fosfolipídeo, um alquil-sacarídeo, um tensoativo perfluorado ou polietoxilado ou outro dispersante farmacêuticamente aceitável.

O composto da invenção pode também ser 25 administrado por meio de um inalador de pó seco. O inalador pode ser um inalador de dose única ou de múltiplas doses, podendo ser um inalador de pó seco atuado pela respiração.

Uma possibilidade é misturar o composto finamente dividido da invenção com uma substância veículo, por exemplo, um mono-, di- ou um polissacarídeo, um álcool de açúcar ou outro poliol. Veículos adequados incluem os
5 açúcares, por exemplo, lactose, glicose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trealose, sacarose, manitol; e amido. Alternativamente, o composto finamente dividido pode ser revestido com outra substância. A mistura em pó pode também ser dispensada dentro de cápsulas de
10 gelatina dura, cada qual contendo a desejada dose do composto ativo.

Outra possibilidade é processar o pó finamente dividido em esferas, as quais se rompem durante o procedimento de inalação. Esse pó na forma de esferas pode
15 ser enchido dentro do reservatório de fármaco de um inalador de múltiplas doses, por exemplo, o inalador conhecido como Turbuhaler®, em que uma unidade de dosagem mede a dose desejada que é depois inalada pelo paciente. Mediante esse sistema, o ingrediente ativo, com ou sem uma
20 substância veículo, é liberado ao paciente.

Para administração oral, o composto da invenção pode ser misturado com um adjuvante ou veículo, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol; um amido, por exemplo, amido de batata, amido de milho ou
25 amilopectina; um derivado de celulose; um aglutinante, por exemplo, gelatina ou polivinilpirrolidona; e/ou um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietilenoglicol, uma cera, parafina e

similares, sendo depois prensado na forma de comprimidos. Se forem requeridos comprimidos revestidos, os núcleos, preparados conforme descrito acima, podem ser revestidos com uma solução concentrada de açúcar que pode conter, por exemplo, goma arábica, gelatina, talco e dióxido de titânio. Alternativamente, o comprimido pode ser revestido com um adequado polímero dissolvido em um solvente orgânico facilmente volátil.

Para a preparação de cápsulas de gelatina elástica, o composto da invenção pode ser misturado, por exemplo, com um óleo vegetal ou polietilenoglicol. As cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos do composto, usando os excipientes acima mencionados para a formação dos comprimidos. Também, as formulações líquidas ou semi-sólidas do composto da invenção podem ser enchidas dentro das cápsulas de gelatina dura.

As preparações líquidas para aplicação oral podem se apresentar na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo o composto da invenção, o balanço sendo açúcar e a mistura de etanol, água, glicerol e propilenoglicol. Opcionalmente, essas preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes aromatizantes, sacarina e/ou carboximetilcelulose como agente de espessamento ou outros excipientes conhecidos pelos especialistas versados na técnica.

Os compostos da invenção podem ser administrados em conjunto com outros compostos usados para o tratamento dos condicionamentos doentes mencionados acima.

Portanto, a invenção se refere ainda a terapias de combinatórias, em que um composto da invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica ou formulação compreendendo um composto da invenção é administrado simultaneamente ou sequencialmente, 5 ou como uma preparação combinada com outro agente ou outros agentes terapêuticos, para o tratamento de um ou mais dos condicionamentos doentes relacionados.

Em particular, para o tratamento de doenças 10 inflamatórias, tais como (mas sem que seja a isso limitado) artrite reumatóide, osteoartrite, asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), psoríase e doença inflamatória do intestino, os compostos da presente invenção podem ser combinados com os agentes listados 15 abaixo a seguir: agentes não-esteróides antiinflamatórios (daqui em diante referidos como NSAIDs), incluindo os inibidores não seletivos de ciclooxigenase COX-1/COX-2, aplicados tanto pela via tópica como sistemicamente (tais como, piroxicam, diclofenac, ácidos propiônicos, tais como, 20 naproxeno, flubirprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno; fenamatos, tais como, ácido mefenâmico, indometacina, sulindac; azapropazona, pirazolonas, como fenilbutazona, salicilatos, como aspirina); inibidores seletivos de COX-2 (tais como, meloxicam, celecoxib, 25 rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib e etoricoxib); doadores de óxido nítrico inibidores de ciclooxigenase (CINODs); glicocorticosteróides (administrados pelas rotas tópica, oral, intramuscular, intravenosa ou intraarticular); metotrexato, leflunomida,

hidroxicloroquina, penicilamina D; auranofina ou outras preparações orais à base de ouro; analgésicos, diacereína, terapias intraarticulares, tais como, derivados do ácido hialurônico e suplementos nutricionais, como glicosamina.

5 A presente invenção se refere ainda à combinação de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com uma citocina ou agonista ou antagonista da função citocina (incluindo os agentes que atuam nos caminhos de sinalização da citocina, tais como,
10 moduladores do sistema SOCS), incluindo os alfa-, beta- e gama-interferons; fator de crescimento do tipo insulina do tipo I (IGF-1); interleucinas (IL), incluindo IL1 a 17 e antagonistas ou inibidores de interleucina, tal como, anaquinra; inibidores do fator de necrose de tumor alfa
15 (TNF- α), tais como, os anticorpos monoclonais anti-TNF (por exemplo, infliximab, adalimumab e CDP-870) e os antagonistas do receptor de TNF, incluindo as moléculas de imunoglobulina (como etanercept) e agentes de baixo peso molecular, como pentoxifilina.

20 Além disso, a presente invenção se refere a uma combinação de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um anticorpo monoclonal cujo alvo são os linfócitos B (tal como, CD20 (rituximab), MRA-aIL16R ou linfócitos T, CTLA4-Ig, HuMax
25 Il-15).

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com um modulador da função do receptor de quimocina, tal como, um antagonista de CCR1, CCR2,

CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C) e CX₃CR1 (para a família C-X₃-C).

5 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um inibidor de metaloproteases de matrizes (MMPs), isto é, as estromelisinases, as collagenases e as gelatinases; assim como, agrecanase; especialmente a
10 collagenase 1 (MMP-1), collagenase 2 (MMP-8), collagenase 3 (MMP-13), estromelisina 1 (MMP-3), estromelisina 2 (MMP-10) e estromelisina 3 (MMP-11) e MMP-12, incluindo agentes, tais como, doxiciclina.

 A presente invenção refere-se ainda à combinação
15 de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um inibidor de biossíntese de leucotrieno, um inibidor de 5-lipoxigenase (5-LO) ou antagonista da proteína de ativação de 5-lipoxigenase (FLAP), tais como: zileuton; ABT-761; fenleuton;
20 tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; um composto de tiofeno-2-alquilsulfonamida N-(5-substituído); 2,6-di-terc-butilfenol-hidrazonas; metoxitetraigotairanos, tal como, Zeneca ZD-2138; o composto SB-210661; compostos de 2-cianonaftaleno substituídos por piridinila, tal como, L-
25 739.010; um compostos de 2-cianoquinolina, tal como, L-746.530; ou compostos de indol ou quinolina, tais como, MK-591, MK-886 e BAY x-1005.

 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo com um antagonista de receptor para leucotrienos (LT)B₄, LTC₄, LTD₄ e LTE₄), selecionado do grupo que consiste de fenotiazin-3-onas, tal como, L-651.392; compostos de amidino, tal como, CGS-25019c; 5 benzoxalaminas, como ontazolast; benzenocarboximidamidas, tal como, BIIL 284/260; e compostos, tais como, zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) e BAY x-7195.

10 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com um inibidor de fosfodiesterase (PDE), tal como, metilxantina, incluindo teofilina e aminofilina; um inibidor seletivo de isoenzima de PDE, 15 incluindo um inibidor de PDE₄, um inibidor da isoforma PDE_{4D} ou um inibidor de PDE₅.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com um antagonista do receptor de 20 histamina do tipo 1, tal como, cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina ou mizolastina, aplicada pelas rotas oral, tópica ou parenteral.

25 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com um inibidor de bombeamento de próton (tal como, omeprazol) ou um antagonista do receptor gastroprotetor de histamina do tipo 2.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um antagonista do receptor de histamina do tipo 4.

5 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um agente simpatomimético vasoconstritor agonista dos adrenosceptores alfa-1/alfa-2, tais como, propilexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina,
10 efedrina, pseudoefedrina, cloridrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina, cloridrato de tetraidrozolina, cloridrato de xilometazolina, cloridrato de tramazolina ou cloridrato de etilnorepinefrina.

A presente invenção refere-se ainda à combinação
15 de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com agentes anticolinérgicos, incluindo os antagonistas do receptor muscarínico (M1, M2 e M3), tais como, atropina, hioscina, glicopirrolato, brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio; brometo de oxitrópio;
20 pirenzepina ou telenzepina.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com uma cromona, tal como, cromoglicato sódico ou nedocromila sódica.

25 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um agente glicocorticóide, tal como, flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona,

ciclesonida ou furoato de mometasona.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um agente que modula um receptor de
5 hormônio nuclear, tal como, PPARs.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com uma imunoglobulina (Ig) ou uma preparação de Ig ou um antagonista ou anticorpo que
10 modula a função de Ig, tal como, anti-IgE (por exemplo, omalizumab).

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com outro agente antiinflamatório
15 aplicado de modo sistêmico ou tópico, tal como, talidomida ou um derivado do mesmo, tal como, um composto de retinóide, ditranol ou calcipotriol.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente
20 aceitável do mesmo com misturas de aminossalicilatos e sulfapiridina, tais como, sulfassalazina, mesassalazina, balsalazida e olsalazina; e agentes imunomodulatórios, tais como, as tiopurinas e corticosteróides, como a budesonida.

A presente invenção refere-se ainda à combinação
25 de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um agente antibacteriano, tal como, um derivado de penicilina, uma tetraciclina, um macrolídeo, uma beta-lactama, uma fluoroquinolona, metronidazol, um aminoglicosídeo inalado; um agente antiviral, incluindo

aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir e oseltamavir; um agente inibidor de protease, tal como, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir; um inibidor
5 de transcriptase reversa de nucleosídeo, tal como, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ou zidovudina; ou um inibidor de transcriptase reversa de não-nucleosídeo, tal como, nevirapina ou efavirenz.

A presente invenção refere-se ainda à
10 combinação de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com um agente cardiovascular, tal como, um bloqueador de canal de cálcio, um bloqueador do adrenoceptor-beta, um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ACE), um antagonista do
15 receptor 2 de angiotensina; um agente de redução de lipídio, tal como, uma estatina ou um fibrato; um modulador da morfologia de célula do sangue, tal como, pentoxifilina; um agente trombolítico ou um anticoagulante, tal como, um inibidor de agregação de plaquetas.

20 A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com um agente do Sistema Nervoso Central (CSN), tal como, um agente antidepressivo (tal como, sertralina), uma droga anti-Parkinsoniana (tal como,
25 deprenil, L-Dopa, ropinirol, pramipexol; um inibidor de MAOB, tal como, selegina e rasagilina; um inibidor de comP, tal como, tasmar; um inibidor A-2; um inibidor de reabsorção de dopamina; um antagonista de NMDA; um agonista de nicotina; um agonista de dopamina ou um inibidor de

sintase de óxido nítrico neuronal), ou uma droga anti-Alzheimer, tal como, donepezil, rivastigmina, tacrina; um inibidor de COX-2, tal como, propentofilina ou metrifonato.

A presente invenção refere-se ainda à combinação
5 de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um agente para o tratamento de dor aguda ou crônica, tal como, um analgésico de atuação central ou periférica (por exemplo, um opióide ou um derivado do mesmo), carbamazepina, fenitoína, valproato de
10 sódio, amitriptilina ou outros agentes antidepressivos, paracetamol, ou um agente antiinflamatório não-esteróide.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um agente anestésico aplicado no
15 local, parenteralmente ou de forma tópica (incluindo a forma inalada), tal como, lignocaína ou um derivado do mesmo.

Um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode também ser usado
20 em combinação com um agente antiosteoporose, incluindo um agente hormonal, tal como, raloxifeno ou um bifosfonato, tal como, alendronato.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de um composto da invenção ou de um sal farmaceuticamente
25 aceitável do mesmo, juntamente com:

- (i) um inibidor de triptase; (ii) um antagonista do fator de ativação de plaquetas (PAF); (iii) um inibidor de enzima conversora de interleucina (ICE); (iv) um inibidor de IMPDH; (v) inibidores de aderência de molécula, incluindo

um antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) um inibidor de cinase, como um inibidor de tirosina cinase (tais como, Btk, Itk, Jak3 ou MAP, por exemplo, mesilato de gefitinib ou imatinib), uma serina/treonina cinase (tal como, um inibidor de uma cinase MAP, como p38, JNK, proteína cinase A, B ou C, ou IKK) ou uma cinase envolvida na regulação do ciclo celular (tal como, uma cinase dependente de cilina); (viii) um inibidor de glicose-6 fosfato desidrogenase; (ix) um antagonista do receptor B.sub1. ou B.sub2. de cinina; (x) um agente antigota, por exemplo, colchicina; (xi) um inibidor de xantina oxidase, por exemplo, alopurinol; (xii) um agente uricosúrico, por exemplo, probenecida, sulfinpirazona ou benzbromarona; (xiii) um secretagogo de hormônio do crescimento; (xiv) um agente transformador de fator de crescimento (TGF β); (xv) um fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) um fator de crescimento de fibroblasto, por exemplo, fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) um fator de estimulação de colônia de macrófago granulócito (GM-CSF); (xviii) um creme de capsaicina; (xix) um antagonista de receptor NK.sub1. ou NK.sub3. de taciquinina, tais como, NKP-608C, SB-233412 (talnetant) ou D-4418; (xx) um inibidor de elastase, tal como, UT-77 ou ZD-0892; (xxi) um inibidor da enzima conversora de TNF α (TACE); (xxii) um inibidor de sintase induzida por óxido nítrico (iNOS); (xxiii) uma molécula homóloga ao receptor quimioatrativo expressa nas células TH2 (tal como, um antagonista de CRTH2); (xxiv) um inibidor de P-38; (xxv) um agente modulador da função dos

receptores tipo Toll (TLR); (xxvi) um agente modulador da atividade de receptores purinérgicos, tal como, P2X7; ou (xxvii) um inibidor de ativação do fator de transcrição, tal como, NFkB, API ou STATS; ou (xxviii) um agonista de receptor de glicocorticóide (receptor-GR).

Em um adicional aspecto, a presente invenção proporciona uma combinação (por exemplo, para o tratamento de COPD, asma ou rinite alérgica) de um composto de fórmula (I) e um ou mais agentes selecionados da lista que compreende:

- um agonista do receptor glicocorticóide não-esteróide (receptor-GR)
- um inibidor de PDE4, incluindo um inibidor da isoforma de PDE4D;
- 15 - um antagonista do receptor muscarínico (por exemplo, um antagonista M1, M2 ou M3, tal como, um antagonista seletivo M3), tal como, brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina;
- um modulador da função do receptor de quimocina (tal como, um antagonista do receptor CCR1); ou
- 20 - um inibidor da função da cinase p38.

Um composto da invenção ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode também ser usado em combinação com agentes terapêuticos existentes para o tratamento de câncer, onde adequados exemplos de agentes incluem:

- (i) uma droga antiproliferativa/antineoplástica ou uma mistura das mesmas, conforme usado na oncologia médica,

tais como, agentes de alquilação (por exemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, nitrogênio mustarda, melfalana, clorambucil, bussulfano e nitrosouréias); um antimetabólito (por exemplo, um antifolato, tal como, uma
5 fluoropirimidina, por exemplo, 5-fluorouracil ou tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinoside, hidroxiuréia, gemcitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumor (por exemplo, uma antraciclina, tal como, adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina,
10 epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina ou mitramicina); um agente antimitótico (por exemplo, um vinca-alcalóide, tal como, vincristina, vinblastina, vindesina ou vinorelbina, ou um taxóide, como taxol ou taxotere); ou um inibidor de topoisomerase (por exemplo,
15 uma epipodofilotoxina, tal como, etoposídeo, teniposídeo, ansacrina, topotecana ou uma camptotecina);

(ii) um agente citostático, tal como, um antiestrogênio (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno ou idoxifeno); um infra-regulador do receptor
20 de estrogênio (por exemplo, fulvestrant); um antiandrogênio (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida ou acetato de ciproterona); um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorrelina ou busserelina); um progestogênio (por exemplo, acetato de
25 megestrol); um inibidor de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, vorazol ou exemestano); ou um inibidor de 5 α -redutase, tal como, finasterida;

(iii) um agente que inibe a invasão de célula de câncer

(por exemplo, um inibidor de metaloproteinase, como marimastat ou um inibidor da função do receptor ativador de urocinase plasminogênio);

(iv) um inibidor da função do fator de crescimento, por exemplo, um anticorpo de fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab ou o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), um inibidor de farnesil transferase, um inibidor de tirosina cinase ou um inibidor de serina/treonina cinase, um inibidor da família do fator de crescimento epidermal (por exemplo, um inibidor de tirosina cinase da família EGFR, tais como, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metóxi-etóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) ou 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolino-propóxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), um inibidor da família do fator de crescimento derivado de plaqueta ou um inibidor da família do fator de crescimento de hepatócitos;

(v) um agente antiangioênico, como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo do fator de crescimento celular endotelial anti-vascular, bevacizumab, um composto divulgado nos Documentos de Patentes WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ou WO 98/13354) ou um composto que funciona através de outros mecanismos (por exemplo, linomida, um inibidor de função de integrina $\alpha v \beta 3$ ou uma angiostatina);

(vi) um agente causador de danos vasculares, tal como,

combretastatina A4 ou um composto divulgado nos Documentos de Patentes WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213;

(vii) um agente usado em terapias anti-sentido, por exemplo, aqueles que são dirigidos aos alvos listados acima, tal como, ISIS 2503, um anti-sentido anti-ras;

(viii) um agente usado em abordagens de terapia de gene, incluindo, por exemplo, abordagens de substituição de genes anômalos, tais como, o gene anômalo p53 ou os anômalos BRCA1 ou BRCA2, abordagens de GDEPT (terapia de pró-droga de enzima dirigida a um gene), como aquelas que utilizam citosina deaminase, timidina cinase ou uma enzima bacteriana de nitroredutase e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tal como, terapia de gene resistente a múltiplas drogas; ou

ix) um agente usado em abordagens imunoterapêuticas, incluindo, por exemplo, abordagens *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar a imunogenicidade de células de tumor do paciente, tal como, transfecção com citocinas, tais como, interleucina 2, interleucina 4 ou o fator de estimulação de colônia de macrófago-granulócito; abordagens para diminuir a anergia da célula T; abordagens usando células imunes transfectadas, tais como, células dendríticas transfectadas com citocina; abordagens usando linhas celulares de tumor transfectadas com citocina e abordagens usando anticorpos anti-idiotípicos.

A presente invenção será agora explanada fazendo-se referência aos seguintes exemplos ilustrativos.

Métodos Gerais

Os espectros de ^1H -NMR foram registrados em um equipamento Varian Inova de 400 MHz ou um equipamento Varian Mercury-VX de 300 MHz. Os picos centrais de 5 clorofórmio- d (δ_{H} 7,27 ppm), sulfóxido de dimetila- d_6 (δ_{H} 2,50 ppm), acetonitrila- d_3 (δ_{H} 1,95 ppm) ou metanol- d_4 (δ_{H} 3,31 ppm) foram usados como referências internas. Procedimentos de cromatografia de coluna foram executados usando sílica gel (0,040-0,063 mm, da Merck). A menos que 10 indicado em contrário, os materiais de partida foram comercialmente disponíveis. Todos os solventes e reagentes comerciais usados foram de grau de laboratório, tendo sido utilizados conforme recebidos.

O método seguinte foi usado para análise de 15 LC/MS:

Instrumento: Agilent 1100; Coluna: Águas Symmetry 2,1 x 30 mm; APCI de massa; Vazão de 0,7 mL/min; Comprimento de onda 254 nm; Solvente A: água + TFA 0,1%; Solvente B: acetonitrila + TFA 0,1%; Gradiente: 15-95%/B, 8 min, 95% B 20 1 min.

A análise de cromatografia foi processada em uma coluna C_{18} , da Symmetry, 2,1 x 30 mm, com 3,5 μm de tamanho de partícula, tendo uma fase móvel de acetonitrila/água/ácido trifluoroacético 0,1%, em um 25 gradiente de 5% a 95% acetonitrila durante 8 minutos em uma vazão de 0,7 mL/min.

As abreviações ou termos usados nos exemplos têm o seguinte significado:

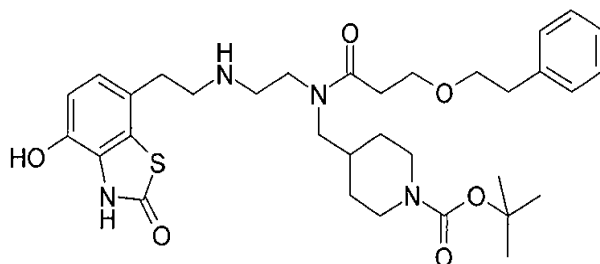
- SCX: Extração da fase sólida com um absorvente de ácido sulfônico;
- HPLC: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho;
- DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

5

Exemplo 1

terc-Butil 4-((2-([2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino)metil)piperidino-1-carboxilato

10



a) *tert*-Butil 4-[[2-(hidroxietil)amino]metil]piperidino-1-carboxilato

15 O composto de *tert*-butil 4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato (4,3 g) foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e clorocromato de piridínio (6,46 g) foi adicionado. A reação foi agitada por 2 horas e filtrada através de um leito fino de sílica,

20 eluindo com acetato de etila/hexano (1/3). O aldeído resultante foi dissolvido em etanol (20 mL) e etanolamina (2,44 g) foi adicionado juntamente com paládio (Pd) a 10% sobre carbono (100 mg). A mistura reacional foi hidrogenada a uma pressão de 2,5 bar por 24 horas, filtrada e

25 concentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol e passado

através de um cartucho SCX, eluindo com metanol. O produto foi eluído com amônia 7N em metanol, de modo a produzir o composto do subtítulo (4,2 g) na forma de um óleo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,63 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,52 (d, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,12 (q, 2H).

b) *terc*-Butil 4-((2-hidroxietil)[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino)metil)piperidino-1-carboxilato

10 A uma solução de *terc*-butil 3-(2-feniletóxi)propanoato (preparada conforme descrito no documento de patente WO 93/23385, 0,39 g) em diclorometano (5 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e
15 depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (2 g). A reação foi agitada por 2 horas e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e foi adicionado a uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 4-
20 [(2-hidróxi-etilamino)-metil]-piperidino-1-carboxílico (0,516 g) e trietilamina (0,505 g) em diclorometano (10 mL), sendo a mistura resultante agitada por uma hora. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (25 mL) e foi lavada com ácido clorídrico 2N, seca com sulfato de
25 sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mistura rotamérica): δ 7,32 - 7,17 (m, 5H), 3,82 - 3,73 (m, 4H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,58

- 3,52 (m, 1H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 2H),
2,69 - 2,55 (m, 5H), 1,92 - 1,69 (m, 1H), 1,61 (t, 3H),
1,46 (s, 9H), 1,17 - 1,05 (m, 2H).

5 **c) *terc*-Butil 4-((2-([2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino)metil)piperidino-1-carboxilato**

Uma solução de sulfóxido de dimetila (0,22 g) em diclorometano (10 mL) foi resfriada para a temperatura de
10 -60°C e foi adicionado cloreto de oxalila (0,351 g). A reação foi agitada por 15 minutos e depois foi adicionada uma solução de *terc*-butil 4-((2-hidroxietil)[3-(2-feniletóxi)propanoil]amino)metil)piperidino-1-carboxilato (Exemplo 1b), 0,8 g) em diclorometano (5 mL) e a reação
15 agitada por mais 15 minutos. Em seguida, foi adicionada trietilamina (0,466 g) e a mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e depois derramada em ácido clorídrico 2M e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada
20 e concentrada a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (10 mL) e foi adicionado o composto de bromidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparado de acordo com o procedimento destacado em "*Organic Process Research & Development*", 2004, 8(4), 628-
25 642, 0,536 g) juntamente com ácido acético (0,1 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 1 hora, cianoboroidreto de sódio (0.1453g) foi adicionado e a mistura reacional agitada durante a noite. Em seguida, foi adicionada amônia

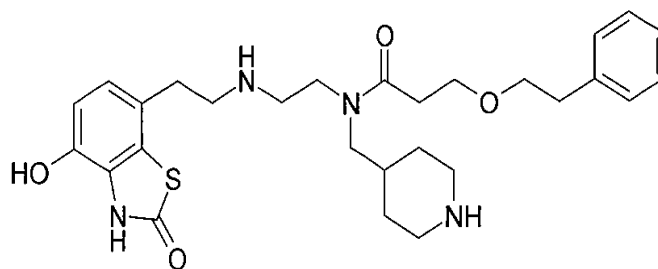
(7N em metanol, 1 mL) e a mistura foi concentrada sobre sílica gel e o resíduo purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo com amônia 0,7N em metanol, em diclorometano (5-10%), proporcionando o composto do título
5 (0,75 g) na forma de um óleo.

m/e 627 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,24 - 3,13 (m,
10 4H), 2,90 (t, 4H), 2,80 - 2,65 (m, 5H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,64 (t, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,21 - 1,06 (m, 2H).

Exemplo 2

**N-{2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-
15 etilamino]-etil}-3-fenetilóxi-N-piperidin-4-ilmetil-
propionamida**



20 A uma solução de éster terc-butilico do ácido 4-
[{{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-
etilamino]-etil}-(3-fenetilóxi-propionil)-amino]-metil}-
piperidino-1-carboxílico (Exemplo 1, 0,2 g) em
diclorometano (2 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético

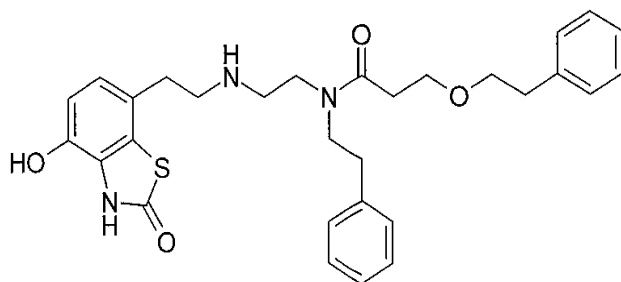
(2 mL) e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 mL) e purificado por HPLC de fase reversa, eluindo com acetonitrila 5% a 95% em ácido trifluoroacético 0.2%. As
5 frações contendo o produto foram concentradas e dissolvidas em metanol, onde foi adicionado cloreto de hidrogênio 4N em 1,4-dioxano. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com éter, o éter decantado e uma posterior concentração produziu o composto do título (0,13 g) na
10 forma de um sólido higroscópico.

m/e 527 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (d, 1H), 10,14 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 - 8,81 (m, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 3H), 6,87
15 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 7H), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 3,12 - 3,03 (m, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 3H), 2,80 - 2,76 (m, 3H), 2,61 (t, 1H), 2,57 (t, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,70 (t, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H).

Exemplo 3

20 ***N*-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida**



a) ***N*-(2,2-Dietiloxietil)-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida**

O ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,34 g) foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e tratado com cloreto de oxalila (0,32 g) e uma gota de dimetilformamida à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A solução foi depois concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (2 x 20 mL). O resíduo coletado foi dissolvido em diclorometano e adicionado em frações a uma agitada solução de 2,2-dietóxi-*N*-fenetil-etanamina (0,41 g) e trietilamina (0,6 mL), depois, dissolvido em diclorometano (20 mL), à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi depois concentrada, tomada em acetato de etila (50 mL), lavada com água (2 x 25 mL), lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0,53 g) na forma de um óleo viscoso. m/e 414,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,13 (m, 10H), 4,66 & 4,48 (t, 1H), 3,79 - 3,39 (m, 12H), 2,94 - 2,81 (m, 4H), 2,67 & 2,45 (t, 2H), 1,22-1,16 (m, 6H).

b) ***N*-(2-Oxoetil)-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida**

O composto de *N*-(2,2-dietiloxietil)-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida (Exemplo 3a, 0,23 g) foi dissolvido em dioxano (5 mL) e tratado com ácido clorídrico concentrado (1,5 mL) à temperatura ambiente. A solução

resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura reacional foi depois derramada em diclorometano (20 mL) e lavada com água (2 x 20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi isolada, seca sobre

5 sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0,13 g) na forma de um óleo viscoso.

m/e 340,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 7,33-7,14 (m, 10H),

10 3,92 (s, 2H), 3,78 - 3,57 (m, 6H), 2,90 - 2,81 (m, 4H), 2,53 & 2,40 (t, 2H).

c) N-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil]-N-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida

15 O composto de N-(2-oxoetil)-N-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida (Exemplo 3b, 0,13 g) foi dissolvido em metanol (6 mL) e tratado com bromidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,1 g), cianoboroidreto de sódio (0,014 g), ácido acético (3 gotas)

20 e água (10 gotas) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Amônia (7N em metanol, 5 gotas) foi depois adicionada e a mistura foi concentrada. O resíduo coletado foi purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de ácido

25 trifluoroacético 0,2%:acetonitrila, 75:05, com eluição em uma coluna "Xterra" (marca comercial), proporcionando o composto do título (20 mg) na forma de um sólido tipo vidro.

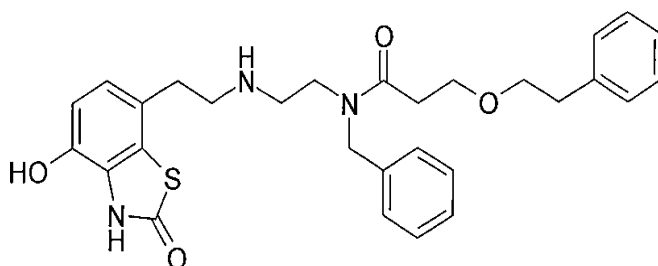
m/e 534 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDOD₃) δ 11,73 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,65 (bs, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 10H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,68 - 3,51 (m, 8H), 3,09 (bs, 4H), 2,80-2,75 (m, 6H), 2,47 - 2,42 (m, 2H).

Exemplo 4

N-Benzil-N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil]-3-fenetilóxi-propanamida

10



a) N-Benzil-N-(2,2-dietoxietil)-3-fenetilóxi-propanamida

Ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,4 g) foi
 15 dissolvido em diclorometano (10 mL) e tratado com cloreto
 de oxalila (0,35 g) e uma gota de dimetilformamida à
 temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à
 temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi depois
 concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (3 x 10
 20 mL). O resíduo coletado foi dissolvido em diclorometano
 (5 mL) e adicionado em frações a uma agitada solução de N-
 benzil-2,2-dietóxi-etanamina (0,47 g) e N-etil-N-isopropil-
 propan-2-amina (0,6 mL), dissolvida em diclorometano (10
 mL), à temperatura ambiente. A solução resultante foi

agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois derramada em acetato de etila (25 mL), lavada com água (2 x 25 mL), lavada com salmoura (25 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0,62 g) na forma de um óleo.

m/e 400,4 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,13 (m, 10H), 4,70 (d, 2H), 4,63 & 4,44 (t, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 10H), 2,88 - 2,86 (m, 2H), 2,76 & 2,61 (t, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 6H).

b) N-Benzil-N-(2-oxoetil)-3-fenetilóxi-propanamida

O composto de N-benzil-N-(2,2-dietoxietil)-3-fenetilóxi-propanamida (Exemplo 4a, 0.3 g) foi dissolvido em dioxano anidro (7 mL) e tratado com ácido clorídrico concentrado (2 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura reacional foi derramada em diclorometano (20 mL) e lavada com água (2 x 20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi isolada, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0,19 g) na forma de um óleo viscoso.

m/e 326 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,17 (m, 10H), 4,59 & 4,65 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,70 (sob pico de solvente, m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,75 & 2,62 (t, 2H).

c) N-Benzil-N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-

il)etilamino]etil]-3-fenetilóxi-propanamida

O composto de *N*-benzil-*N*-(2-oxoetil)-3-fenetilóxi-propanamida (Exemplo 4b, 0,19 g) foi dissolvido em metanol (8 mL) e tratado com bromidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,14 g), cianoboroidreto de sódio (0,022 g), ácido acético (5 gotas) e água (20 gotas) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Amônia (7N em metanol, 5 gotas) foi depois adicionada e a mistura foi concentrada. O resíduo coletado foi dissolvido em metanol (2 mL) e purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de ácido trifluoroacético 0,2%:acetonitrila, 75:05, com eluição em uma coluna "Xterra" (marca comercial), proporcionando o composto do título (120 mg) na forma de um sólido branco.

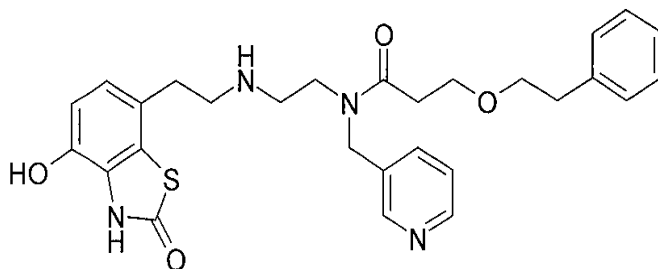
m/e 534 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,15 (m, 10H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,85 - 3,62 (m, 6H), 3,26 - 3,12 (m, 4H), 2,96 - 2,84 (m, 4H), 2,71 & 2,54 (t, 2H).

20

Exemplo 5

***N*-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida**



a) ***N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)-propanamida**

Ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,15 g) foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratado com cloreto de oxalila (0,13 g) e uma gota de dimetilformamida à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi depois concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (3 x 4 mL). O resíduo coletado foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e adicionado a uma agitada solução de 2,2-dietóxi-*N*-(3-piridilmetil)etanamina (0,17 g) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,25 mL), dissolvida em diclorometano (3 mL), à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois derramada em acetato de etila (15 mL), lavada com água (2 x 15 mL), lavada com salmoura (15 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0.2 g) na forma de um óleo viscoso.

20 m/e 401,2 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,55 - 8,46 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 6H), 4,72 (s, 2H), 4,62 & 4,50 (t, 1H), 3,84 - 3,34 (m, 10H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,76 - 2,72 & 2,62 - 2,58 (m, 2H), 1,24 - 1,19 (m, 6H).

25

b) ***N*-(2-Oxoetil)-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)-propanamida**

O composto de *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida (Exemplo 5a, 0,086 g) foi dissolvido em dioxano anidro (3 mL) e tratado com ácido clorídrico concentrado (0,6 mL) à temperatura ambiente. A
5 solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura reacional foi depois derramada em diclorometano (10 mL) e basificada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi isolada, lavada com água (2 x 10 mL), lavada com salmoura (10 mL),
10 seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação.
m/e 327,3 (M+H)⁺.

15 **c) *N*-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida**

O composto de *N*-(2-oxoetil)-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida (Exemplo 5b, 0,04 g) foi dissolvido em metanol (3 mL) e tratado com bromidrato de 7-
20 (2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,03 g), cianoboroidreto de sódio (0,005 g), ácido acético (3 gotas) e água (8 gotas) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Amônia (7N em metanol, 5 gotas) foi depois
25 adicionada e a mistura foi concentrada. O resíduo coletado foi purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de ácido trifluoroacético 0,2%:acetonitrila, 75:05, com eluição em uma coluna "Xterra" (marca comercial), proporcionando o

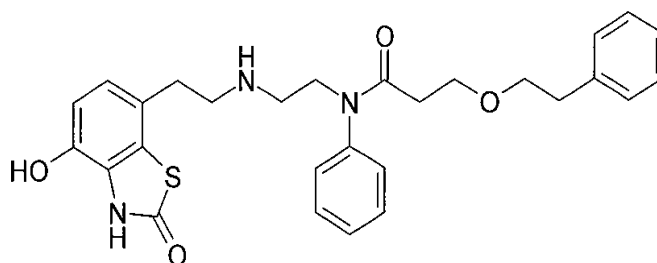
composto do título (4 mg) na forma de um sólido branco.

m/e 521.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,53 (bs, 2H), 7,66 (bs, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 5H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 6,79 - 6,76 (m, 1H), 4,64 (bs, 2H), 3,72 - 3,63 (4H, sob pico de H₂O), 3,22 - 3,14 (m, 6H), 2,87 - 2,81 (m, 4H), 2,67 (bs, 2H).

Exemplo 6

10 **N-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-N-fenil-propanamida**



15 **a) N-(2,2-Dietóxi-etil)-3-fenetilóxi-N-fenil-propanamida**

Ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,25 g) foi dissolvido em diclorometano (8 mL) e tratado com cloreto de oxalila (0,22 g) e uma gota de dimetilformamida à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi depois concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (3 x 8 mL). O resíduo coletado foi dissolvido em diclorometano (8 mL) e adicionado a uma agitada solução de N-(2,2-dietoxietil)anilina (0,27 g) e N-etil-N-isopropil-propan-2-

amina (0,4 mL), dissolvida em diclorometano (4 mL), à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois derramada em acetato de etila (25 mL), lavada com água (2 x 5 25 mL), lavada com salmoura (25 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo coletado foi purificado por cromatografia flash, eluindo com acetato de etila:isooexano (1:6), para produzir o composto do subtítulo (0,18 g) na forma de um óleo.

10 m/e 386,4 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,17 (m, 10H), 4,79 (t, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 4H), 3,52 - 3,48 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,16 (t, 6H).

15 **b) N-(2-Oxoetil)-3-fenetilóxi-N-fenil-propanamida**

O composto de N-(2,2-dietoxietil)-3-fenetilóxi-N-fenil-propanamida (Exemplo 6a, 0,11 g) foi dissolvido em dioxano anidro (5 mL) e resfriado para a temperatura de 0°C. Em seguida, ácido clorídrico concentrado (0,3 mL) foi 20 adicionado na forma de gotas à solução agitada, na temperatura de 0°C. A mistura reacional resultante foi agitada à temperatura de 0°C por 2 horas. A mistura reacional foi depois derramada em diclorometano (10 mL) e lavada com água (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). A camada 25 orgânica foi isolada, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0,07 g) na forma de um óleo viscoso.

m/e 312,5 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 7,42 - 7,18 (m, 10H), 4,40 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,43 (t, 2H).

5 **c) N-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil]-3-fenetilóxi-N-fenil-propanamida**

O composto de N-(2-oxoetil)-3-fenetilóxi-N-fenil-propanamida (Exemplo 6b, 0,06 g) foi dissolvido em metanol (3 mL) e tratado com bromidrato de 7-(2-aminoetil)-4-
10 hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,047 g), cianoboroidreto de sódio (0,005 g), ácido acético (3 gotas) e água (15 gotas) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Amônia (7N em metanol, 5 gotas) foi depois adicionada e a mistura foi
15 concentrada. O resíduo coletado foi purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de amônia 0,2%:acetonitrila, 95:05, com eluição em uma coluna "Xterra" (marca comercial), proporcionando o composto do título (20 mg) na forma de um sólido.

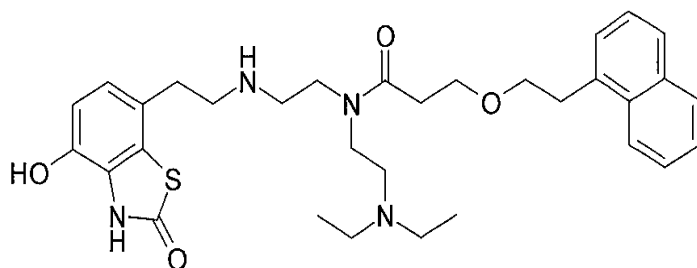
20 m/e 506,5 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,36 (m, 3H), 7,26 - 7,07 (m, 7H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 4H), 2,82 - 2,78 (m, 4H), 2,72 - 2,69 (m, 4H), 2,22 (t, 2H).

25

Exemplo 7

N-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida



5

a) *tert*-Butil 3-[2-(1-naftil)etóxi]propanoato

O composto de 1-naftaleno-etanol (10g) foi tratado com hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B®; 0,9 mL de uma solução a 40% em metanol) e a mistura
10 resultante foi agitada a vácuo por 30 minutos. A mistura foi depois resfriada para 0°C e tratada com acrilato de terc-butila (8,19g). A mistura resultante foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura bruta foi subsequêntemente absorvida sobre
15 óxido de alumínio (30 g) e eluída com éter dietílico (200 mL). Os extratos orgânicos foram concentrados para proporcionar um material bruto (16,6 g), que foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica, eluindo com éter dietílico:hexano, 1:8, proporcionando o composto do
20 subtítulo (12,83 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54-7,34 (m, 4H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,35 (t, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

b) Ácido 3-[2-(1-naftil)etóxi]propanóico

O composto de *terc*-butil 3-[2-(1-naftil)etóxi]propanoato (Exemplo 7a, 6,19 g) foi tomado em diclorometano (30 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (5 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, depois, foi adicionado mais 1 mL de ácido trifluoroacético e a solução foi agitada durante a noite. A mistura foi concentrada, tomada em uma solução de hidróxido de sódio 2M (30 mL) e lavada com éter (2 x 20mL). A camada aquosa foi depois acidificada (usando ácido clorídrico 1M) e extraída com éter (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 mL), secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo (5,66 g) na forma de um óleo transparente.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (bs, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,50-7,38 (m, 4H), 3,84-3,75 (bm, 4H), 3,39 (bs, 2H), 2,65 (bs, 2H).

c) *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-[2-(1-naftil)-etóxi]propanamida

Cloreto de oxalila (0,33 g) foi adicionado em gotas a uma solução de ácido 3-[2-(1-naftil)-etóxi]propanóico (Exemplo 7b, 0,53 g) em diclorometano (10 mL), em seguida, foi adicionado dimetilformamida (1 gota) e a agitação continuou à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois concentrada, novamente dissolvida em diclorometano (10 mL) e adicionada em gotas a uma solução

de 2-(2-dietilaminoetilamino)etanol (0,35 g) e diisopropiletilamina (0,56 g) em diclorometano (10 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, diluída (diclorometano, 50mL), lavada com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada, de modo a proporcionar um produto bruto (0,91 g), o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (eluindo com metanol 5-7% em diclorometano), proporcionando 0,63 g do composto do subtítulo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 6H), 3,72-3,70 (m, 1/2H), 3,45-3,35 (m, 6H), 2,79-2,77 (m, 1+1/2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 4H), 1,04-1,01 (m, 6H).

d) N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida

Uma solução de sulfóxido de dimetila (0,097 g) em diclorometano (1 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de oxalila (0,079 g) em diclorometano (10 mL), sob uma temperatura de -78°C . A reação foi agitada por 15 minutos e depois a solução de N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-hidroxietil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida (0,22 g) em diclorometano (1 mL + 1 mL de lavagem) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada por mais 15 minutos. Em seguida, trietilamina (0,29 g) foi adicionada e a reação

foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora, e a mistura foi depois diluída (diclorometano, 30 mL), os extratos orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio (20 mL), salmoura (20mL), secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo (0,21 g).

O produto bruto foi dissolvido em metanol (10 mL) e foi adicionado cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-bentiazol-2(3H)-ona (preparado de acordo com o procedimento destacado na publicação "Organic Process Research & Development", 2004, 8(4), 628-642; 0,131 g) junto com ácido acético (0,1 mL) e água (0,1 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, cianoboroidreto de sódio (0,020 g) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante a noite. Amônia (7N em metanol, 1 mL) foi adicionada e a mistura foi concentrada. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash, eluindo com amônia 1%; metanol 5-7%, em diclorometano. O produto isolado foi dissolvido em diclorometano e tratado com cloreto de hidrogênio 4N em 1,4-dioxano (0,5 mL) e concentrado. O resíduo oleoso obtido foi triturado com éter e depois concentrado, tão logo o éter tenha sido decantado, para produzir o composto do título na forma de um sólido branco (0,089 g).

m/e 579 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ 8,03 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,39-

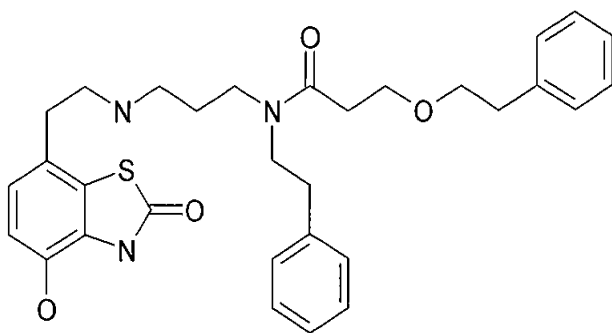
7,34 (m, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,47 (d, 1/2H), 6,40 (d, 1/2H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 4H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,79 e 2,73 (2xt, 2H), 2,68-2,57 (m, 6H), 2,52-2,47 (m, 4H), 0,98 e 1,02 (2xt, 6H).

5

Exemplo 8

N-(3-{[2-(4-Hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]amino}propil)-3-(2-feniletóxi)-N-(2-feniletil)-propanamida

10

**a) 3,3-Dietóxi-N-fenetil-propan-1-amina.**

O composto de 2,3-dietoxipropan-1-amina (0,20 g) dissolvido em etanol (10 mL) foi tratado com 2-fenilacetaldeído (0,163 g) e ácido acético (0,02 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos e tratada com cianoboroidreto de sódio (0,051 g). Após 14 horas, a mistura foi concentrada, tomada em acetato de etila (30 mL), lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, proporcionando uma amostra bruta do

composto do subtítulo (0,33 g).

b) *N*-(3,3-Dietoxipropil)-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida

5 Cloreto de oxalila (0,078 g) foi adicionado em gotas a uma solução de ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,10 g) em diclorometano (10 mL), depois, foi adicionado dimetilformamida (1 gota) e a agitação continuou à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois
10 concentrada, novamente dissolvida em diclorometano (10 mL) e adicionada em gotas a uma solução de 3,3-dietóxi-*N*-fenetil-propan-1-amina bruta (preparada conforme descrito no Exemplo 8a, (0,33 g)) e diisopropiletilamina (0,37 g) em diclorometano (10 mL). A mistura resultante foi agitada à
15 temperatura ambiente por 1 hora, diluída (diclorometano, 50 mL), lavada com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada, proporcionando um produto bruto (0,32 g). Este foi purificado mediante passagem através de um tampão tipo plugue de resina SCX,
20 eluindo com metanol (100 mL), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo transparente (0,127 g).

c) *N*-(3-Oxopropil)-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida

 Uma solução de *N*-(3,3-dietoxipropil)-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida (Exemplo 8b, 0,127 g) em dioxano (10
25 mL) foi tratada com ácido clorídrico concentrado (1 mL) e agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse período, a solução foi diluída (diclorometano 30 mL),

lavada com água (2x20 mL), salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada, proporcionando o produto bruto de aldeído (0,13 g) que foi imediatamente usado. O aldeído bruto foi dissolvido em metanol (20 mL) e foi
5 adicionado cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (0,078 g) junto com ácido acético (0,1 mL) e água (0,1 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, cianoboroidreto de sódio (0,012 g) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante a
10 noite. Amônia (7N em metanol, 1 mL) foi adicionada e a mistura foi concentrada. O resíduo resultante foi tomado em acetato de etila (50 mL), lavado com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), seco sobre sulfato de magnésio e concentrado, de modo a proporcionar um produto bruto que
15 foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash, eluindo com amônia a 1%; metanol a 5%, em diclorometano, proporcionando composto do título na forma de um sólido branco (0,078 g).

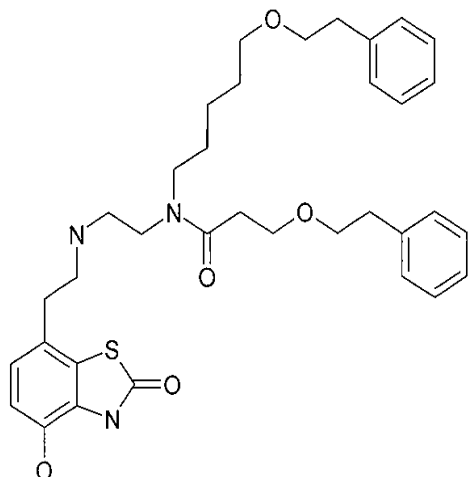
m/e 548 ($M+H^+$, 100%)

20 1H NMR (400 MHz, mistura de rotâmeros, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,10 (m, 10H), 6,75 (d, 1/3H), 6,69 (d, 2/3H), 6,61 (d, 1/3H), 6,48 (d, 2/3H), 3,79 - 3,39 (m, 10H), 3,16 (t, 1/2H), 2,93-2,79 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,41 (t, 1+1/2H), 1,74 (t, 1+1/2H), 1,64 (t, 1/2H).

25

Exemplo 9

N-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-N-(5-fenetiloxipentil)propanamida



a) N-(2,2-Dietoxietil)-5-fenetilóxi-pentan-1-amina

O composto de 2-(5-bromopentóxi)etilbenzeno (1,5 g) foi dissolvido em etanol (30 mL) e tratado com 2,2-dietoxietilamina (0,86 g) e diisopropiletilamina (1,8 mL) à temperatura ambiente. A reação foi agitada à temperatura de 78°C por 48 horas e depois foi derramada em acetato de etila (10 mL), lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo (0,2 g) na forma de um óleo.

m/e 324,5 $[M+H]^+$

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,31 - 7,18 (m, 5H), 4,60 (t, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 4H), 3,44 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 2H), 1,22 (t, 6H).

b) N-(2,2-Dietoxietil)-3-fenetilóxi-N-(5-fenetilóxi-pentil)-propanamida

Ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,1 g) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e tratado com cloreto de oxalila (0,09 g) e uma gota de dimetilformamida à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e meia. A solução foi depois concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (2 x 3 mL). O resíduo coletado foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e adicionado, em gotas, a uma agitada solução de *N*-(2,2-dietoxietil)-5-fenetilóxi-pentan-1-amina (Exemplo 9a, 0,17 g) e diisopropilamina (0,16 mL) dissolvida em diclorometano (2 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas e foi depois concentrada, tomada em acetato de etila (15 mL), lavada com água (2 x 15 mL), salmoura (15 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (0,2 g) na forma de um óleo.

m/e 500,5[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, rotâmeros presentes) δ 7,28 - 7,19 (m, 10H), 4,65 & 4,55 (t, 1H), 3,80 - 3,35 (m, 16H), 2,90 - 2,86 (m, 4H), 2,67 & 2,59 (t, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 4H), 1,28 - 1,18 (m, 8H).

c) *N*-(2-Oxoetil)-3-fenetilóxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)-propanamida

O composto de *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetilóxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida (Exemplo 9b, 0,18 g) foi dissolvido em dioxano anidro (5 mL) e tratado com ácido

clorídrico concentrado (5 mL) à temperatura ambiente. A
solução resultante foi agitada por 1 hora e depois
derramada em diclorometano (10 mL), lavada com água (2 x 10
mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi isolada, seca
5 sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada,
proporcionando o composto do subtítulo (0.12 g) na forma de
um óleo viscoso.

m/e 424,5 [M-H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, rotâmeros presentes) δ 9,46 (s, 1H),
10 7,30 - 7,27 (m, 5H), 7,22 - 7,18 (m, 5H), 3,98 (s, 2H),
3,80 - 3,60 (m, 6H), 3,42 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,89 -
2,85 (t, 4H), 2,65 & 2,40 (t, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 4H),
1,34 - 1,25 (m, 2H).

15 **d) N-[2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-
etilamino]etil]-3-fenetilóxi-N-(5-fenetiloxipentil)-
propanamida**

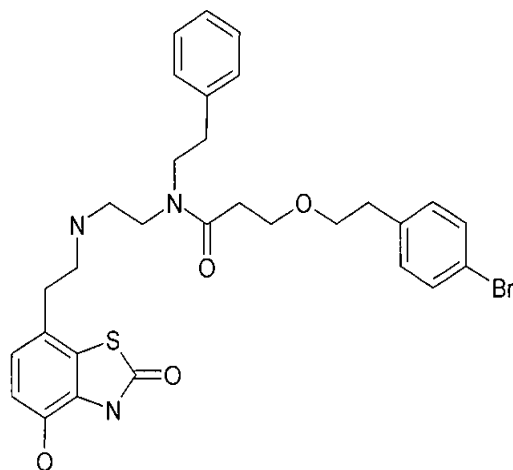
O composto de N-(2-oxoetil)-3-fenetilóxi-N-(5-
fenetiloxipentil)propanamida (Exemplo 9c, 0,12g) foi
20 dissolvido em metanol (5 mL) e tratado com cloridrato de 7-
(2-aminoetil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (0,32g), ácido
acético (0,1 mL) e água (0,3 mL). A mistura resultante foi
agitada por 2 horas e depois foi adicionado cianoboroidreto
de sódio (0,01 g) e a mistura reacional foi agitada durante
25 a noite. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi
tomado em metanol (5 mL) e adsorvido sobre sílica gel. O
produto foi purificado por cromatografia flash, eluindo com
metanol a 5%, amônia a 1%, em diclorometano. As frações

coletadas foram concentradas e o resíduo resultante foi tomado em diclorometano (5 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio 4N em dioxano (0,2 mL). A mistura foi agitada vigorosamente e concentrada. A goma resultante foi tornada azeotrópica com diclorometano (3 x 5 mL), para proporcionar o composto do título (0,13 g) na forma de um sólido branco. me 620,5 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,24 - 7,17 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 6H), 3,44 (t, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,21 - 3,15 (m, 4H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,81 (m, 4H), 2,59 (t, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 4H), 1,37 - 1,26 (m, 2H).

Exemplo 10

3-[2-(4-Bromofenil)etóxi]-N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-N-fenetil-propanamida



a) **terc-Butil 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]propanoato**

O composto de 2-(4-bromofenil)etanol (5 g) foi tratado com hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B®) (0,3 mL) e a mistura resultante foi agitada a vácuo por 30 minutos. A mistura foi depois resfriada para a temperatura de 0°C e tratada com acrilato de t-butila (3,5 g). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 5 horas. A mistura foi filtrada através de óxido de alumínio (15 g), eluindo com éter (75 mL). O filtrado coletado foi concentrado e purificado por cromatografia flash, eluindo com acetato de etila:isooctano (1:8), proporcionando o composto do subtítulo (5,42 g) na forma de um óleo.

m/e 271,3 [M+H-tBu]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,43 (s, 9H).

b) **Ácido 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]propanóico**

O composto de terc-butil 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]propanoato (Exemplo 10a, 1,0 g) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (2,5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, depois concentrada a vácuo e tornada azeotrópica com diclorometano (2 x 10 mL). O resíduo foi tomado em diclorometano (10 mL) e extraído com hidróxido de sódio 1M (20 mL). A camada básica foi lavada com diclorometano (20 mL), depois acidificada com ácido clorídrico 2M. A camada acídica foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura,

secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas, para proporcionar o composto do subtítulo (0,81 g) na forma de um óleo.

m/e 271,6 [M-H]⁺

5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,61 (t, 2H).

c) 3-[2-(4-Bromofenil)etóxi]-N-(2,2-dietoxietil)-N-

10 **fenetil-propanamida**

O ácido 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]propanóico (Exemplo 10b, 0,46 g) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e tratado com cloreto de oxalila (0,28 g) e uma gota de dimetilformamida. A solução resultante foi agitada à 15 temperatura ambiente por 1,5 horas. A solução foi depois concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (2 x 10 mL). O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e adicionado em frações a uma agitada solução de 2,2-dietóxi-N-fenetil-etanamina (0,40 g) e diisopropilamina (0,5 mL), 20 dissolvida em diclorometano (5 mL). A solução resultante foi agitada por 2 horas, concentrada e tomada em acetato de etila (30 mL). A lavagem com água (2 x 30 mL) e salmoura (30 mL), seguido de secagem sobre sulfato de magnésio anidro, filtração e concentração, proporcionou o composto 25 do subtítulo (0,72 g) na forma de um óleo.

m/e 494,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, rotâmeros presentes) δ 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d,

1H), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 4,65 & 4,45 (t, 1H), 3,77 - 3,51 (m, 10H), 3,40 & 3,26 (d, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 4H), 2,66 & 2,43 (t, 2H), 1,20 - 1,17 (m, 6H).

5 **d) 3-[2-(4-Bromofenil)etóxi]-N-(2-oxoetil)-N-fenetil-propanamida**

O composto de 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]-N-(2,2-dietoxietil)-N-fenetil-propanamida (Exemplo 10c, 0,72 g) foi dissolvido em dioxano anidro (15 mL) e tratado com
10 ácido clorídrico concentrado (10 mL) e agitado por 1 hora. A mistura reacional foi depois derramada em diclorometano (15 mL), lavada com água (2 x 30 mL) e salmoura (30 mL). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, proporcionando o
15 composto do subtítulo (0.54 g) na forma de um óleo viscoso.
m/e 418,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, rotâmeros presentes) δ 9,45 (s, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 7,16 - 7,13 (d, 2H), 7,08 - 7,05 (d, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 6H), 2,85 - 2,79 (m,
20 4H), 2,51 & 2,39 (t, 2H),

e) 3-[2-(4-Bromofenil)etóxi]-N-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-N-fenetil-propanamida

O composto de 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]-N-(2-oxoetil)-N-fenetil-propanamida (Exemplo 10d, 0,54 g) foi
25 dissolvido em metanol (25 mL) e tratado com cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (0,32 g), ácido acético (0,5 mL) e água (1,5 mL). A mistura

resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e depois cianoboroidreto de sódio (0,05 g) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi tomado em metanol
5 (25 mL) e adsorvido sobre sílica gel. A mistura adsorvida foi purificada por cromatografia flash, para produzir o composto do título (0,51 g) na forma de um sólido cristalino amarelo.

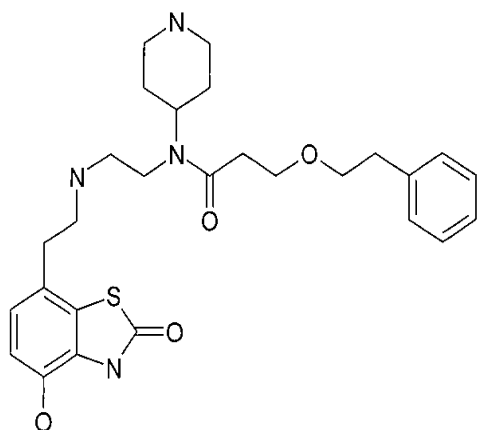
m/e 610,4 [M+H]⁺

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, rotâmeros presentes) δ 7,31 - 7,00 (m, 9H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 6,59 & 6,46 (d, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 4H), 3,50 - 3,47 (m, 4H), 2,97 & 2,91 (t, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 8H), 2,60 & 2,42 (t, 2H).

15

Exemplo 11

***N*-{2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetilóxi-*N*-piperidin-4-il propanamida**



20 a) **terc-Butil 4-[(2-hidroxietil)amino]piperidino-1-carboxilato**

Uma pasta fluida de paládio a 10% em carvão vegetal (catalítico) em etanol anidro (3 mL) e ácido acético (5 gotas) foi adicionada a uma solução de etanolamina (0,24 mL) e *terc*-butil 4-oxopiperidino-1-carboxilato (0,80 g) em etanol anidro (10 mL) e hidrogenada a uma pressão de 2 bar por 26 horas. A solução foi filtrada através de um filtro de fibra de vidro e o filtrado concentrado a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo (0,98 g) na forma de um óleo amarelo claro.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4,05 (d, 1H), 3,61 e 3,18 (2 x t, 3H), 3,64 - 3,56 e 3,45 - 3,36 (2 x m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 2,69 - 2,60 e 2,46 - 2,42 (2 x m, 1H), 2,42 (br. s, 4H), 1,90 - 1,86 e 1,65 - 1,62 (2 x m, 2H), 1,49 (9H, s).

15

b) *terc*-Butil 4-[(2-hidroxietil)[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino]piperidino-1-carboxilato

Ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,779 g) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e tratado com cloreto de oxalila (0,69 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi depois concentrada e tornada azeotrópica com diclorometano (3 x 4 mL). O resíduo foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e adicionado em frações a uma agitada solução de *terc*-butil 4-[(2-hidroxietil)amino]piperidino-1-carboxilato (Exemplo 11a, 0,95 g) e trietilamina (1,39 mL), dissolviuda em diclorometano (30 mL). A solução resultante foi agitada por 20 horas. A mistura foi lavada com ácido clorídrico 2M

(2 x 10 mL) e depois salmoura (15 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, de modo a proporcionar um óleo amarelo claro. A purificação por cromatografia flash em sílica, eluindo com um gradiente de metanol 0-4% em diclorometano, proporcionou o composto do subtítulo (0,93 g) na forma de um óleo incolor.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,31 - 7,19 (m, 5H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (br.m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,86 (q, 3H), 3,73 - 3,61 (m, 4H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 1,67 - 1,59 (m, 4H), 1,57 (s, 9H).

c) *terc*-Butil 4-{(2-([2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino}piperidino-1-carboxilato

Uma solução de sulfóxido de dimetila (0,090 mL) em diclorometano (10 mL) foi resfriada para a temperatura de -78°C e cloreto de oxalila (0,12 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 15 minutos e depois uma solução de *terc*-butil 4-{(2-hidroxietil)[3-(2-feniletóxi)propanoil]-amino}piperidino-1-carboxilato (Exemplo 11b, 0,50 g) em diclorometano (10 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada por mais 15 minutos. Em seguida, foi adicionada trietilamina (0,34 mL) e a mistura foi agitada à temperatura de -78°C por 15 minutos. A mistura reacional foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), depois salmoura (2 x 20 mL),

seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em metanol (20 mL) e foi adicionado cloridrato de 7-(2-amino-etil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (0,27g) junto com ácido acético (0,1 mL) e água (0,15 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 45 minutos, cianoborodireto de sódio (0,045g) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante a noite. Em seguida, foi adicionada amônia (7N em metanol, 1 mL) e a mistura reacional foi concentrada sobre sílica gel.

10 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo com amônia 0,7N em metanol (1-6%), em diclorometano, proporcionando o composto do subtítulo (0,21 g) na forma de um óleo amarelo claro.

m/e 613 [M+H]⁺

15 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,19 (m, 5H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,72 (quinteto, 2H), 3,66 (quarteto, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,20 (brs, 1H), 3,04 - 2,56 (m, 15H), 1,59 - 1,58 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

20

d) N-{2-[2-(4-Hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetilóxi-N-piperidin-4-il-propanamida

O composto de *tert*-butil 4-((2-([2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletóxi)propanoil]amino)piperidino-1-carboxilato

25 (Exemplo 11c, 0,050 g) foi agitada com cloreto de hidrogênio 4N em dioxano (1,3 mL). Após 15 minutos, foi adicionado metanol (1 mL) e a mistura reacional foi agitada

à temperatura ambiente durante a noite. Éter (5 mL) foi adicionado, proporcionando um precipitado branco. O precipitado foi deixado sedimentar, antes da decantação do líquido. O resíduo foi concentrado a vácuo, tornado azeotrópico com éter, para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (0,030 g).

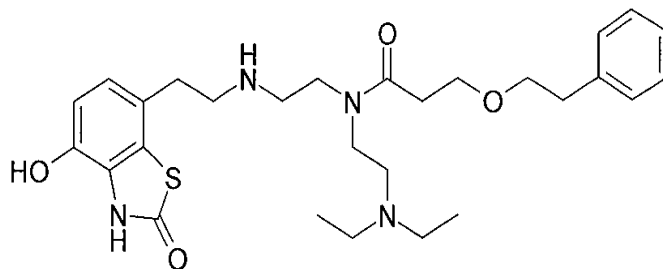
m/e 513 $[M+H]^+$

1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, 90°C) δ 9,75 (br.s, 1H), 9,06 (br.s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,65 (quinteto, 4H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,15 - 3,10 (m, 5H), 3,01 - 2,88 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,80 - 1,76 (m, 2H).

15

Exemplo 12

***N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida**



20

a) ***N*-(2-Dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-fenetilóxi-propanamida**

Cloreto de oxalila (0,23 g) foi adicionado em gotas a uma solução de ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,32 g) em diclorometano (10 mL), foi adicionado dimetilformamida (1 gota) e a agitação continuou à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois concentrada, novamente dissolvida em diclorometano (10 mL) e adicionada em gotas a uma solução de 2-(2-dietilaminoetilamino)etanol (0,26 g) e diisopropiletilamina (0,42 g) em diclorometano (10 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, diluída (diclorometano, 50 mL), os extratos orgânicos foram lavados com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), secos sobre sulfato de magnésio e concentrados, proporcionando o produto bruto do subtítulo (0,39 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,19 (m, 5H), 3,80-3,64 (m, 6H), 3,47-3,40 (m, 4H), 2,89-2,77 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 6H), 1,04 (s, 6H)

b) *N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida

Uma solução de sulfóxido de dimetila (0,10 g) em diclorometano (1 mL) foi adicionada a cloreto de oxalila (0,083 g) em diclorometano (10 mL), à temperatura de -78°C . A reação foi agitada por 15 minutos e depois uma solução de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-fenetilóxi-propanamida (Exemplo 12a, 0,20 g) em diclorometano (1 mL + 1 mL de lavagem) foi adicionada e a mistura reacional foi

agitada por mais 15 minutos. Em seguida, foi adicionada trietilamina (0,30 g) e a mistura reacional foi deixada aquecer à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois diluída (diclorometano, 30 mL), os extratos
5 orgânicos lavados com uma solução saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL) e depois salmoura (20 mL), secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados a vácuo, de modo a proporcionar um produto bruto de aldeído que foi imediatamente usado. O produto bruto foi dissolvido
10 em metanol (10 mL) e foi adicionado cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (0,15 g) junto com ácido acético (0,1 mL) e água (0,1 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, cianoboroidreto de sódio (0,022 g) foi adicionado e a mistura reacional foi
15 agitada durante a noite. Em seguida, foi adicionada amônia (7N em metanol, 1 mL) e a mistura foi concentrada. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash em sílica, eluindo com amônia a 1%; metanol a 5-7%, em diclorometano. O produto isolado foi dissolvido em
20 diclorometano e tratado com cloreto de hidrogênio 4N em 1,4-dioxano (0,5 mL) e concentrado. O resíduo oleoso foi triturado com éter, decantando e concentrando o éter, para produzir o composto do título na forma de um sólido branco (0,032 g).

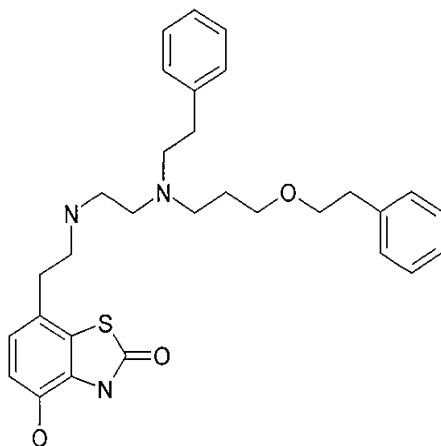
25 m/e 529 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,32-7,17 (m, 5H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 6H), 3,37-3,26 (m, 12H), 3,04-2,97 (bm, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,71-2,68 (m,

2H), 1,38-1,31 (m, 6H).

Exemplo 13

4-Hidróxi-7-[2-({2-[3-(2-feniletóxi)propil] (2-feniletíl)-
5 amino]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



O composto de *N*-benzil-*N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-
10 3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetilóxi-
propanamida (Exemplo 4, 0,1 g) foi dissolvido em
tetraidrofurano (6 mL) e tratado com borano (1M em
tetraidrofurano, 1 mL) à temperatura ambiente. A solução
resultante foi aquecida à temperatura de 50°C por 3 horas.
15 A reação foi depois resfriada para a temperatura de 0°C e
foi adicionado metanol (6 mL) em gotas. Após isso, a
mistura foi concentrada e o resíduo coletado foi dissolvido
em metanol (6 mL) e tratado com ácido clorídrico
concentrado (1.6 mL). A solução acídica foi aquecida à
20 temperatura de 60°C por 14 horas, depois resfriada para a
temperatura ambiente e concentrada. O resíduo resultante
foi purificado por HPLC preparatória (95:05, amônia(0,2%):

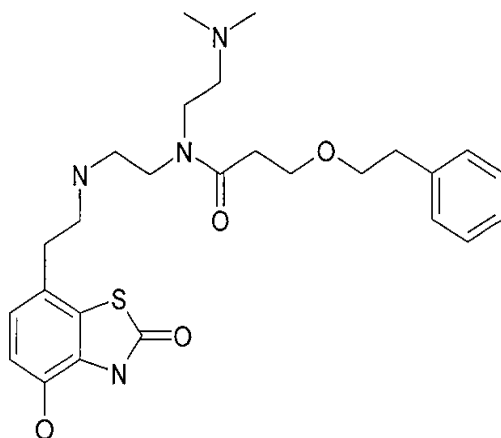
acetonitrila), proporcionando o composto do título (0,035 g) na forma de um sólido tipo vidro.

m/e 518,3 (M-H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,11 (m, 10H), 6,79 (d, 1H),
5 6,68 (d, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H - sob pico
de MeOH), 2,82 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,57 -
2,55 (m, 8H), 2,45 (t, 2H), 1,55 (quinteto, 2H).

Exemplo 14

10 **N-[2-(Dimetilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida**



15

a) N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(2-hidroxietil)-3-fenetilóxi-propanamida

Cloreto de oxalila (0,12 g) foi adicionado em gotas a uma solução de ácido 3-fenetilóxi-propanóico (0,15
20 g) em diclorometano (10 mL), em seguida, foi adicionada dimetilformamida (1 gota) e a agitação continuou à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi depois

concentrada, novamente dissolvida em diclorometano (10 mL) e adicionada em gotas a uma solução de 2-(2-dimetilaminoetilamino)etanol (0,10 g) e diisopropil-etilamina (0,29 g) em diclorometano (10 mL). A mistura
5 resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e diluída (diclorometano, 50 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (2 x 20 mL) e depois salmoura (20 mL), secos sobre sulfato de magnésio e concentrados, proporcionando um produto bruto (0,17 g), o qual foi
10 purificado por meio de cromatografia de coluna flash em sílica (eluindo com amônia a 1%, metanol a 7%, em diclorometano), proporcionando 0,068 g do composto do subtítulo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,18 (m, 5H), 3,81-3,65 (m, 6H), 3,55-3,41 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,67-2,26 (m, 4H),
15 1,26 (s, 6H)

b) N-[2-(Dimetilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida
20

Uma solução de sulfóxido de dimetila (0,037 g) em diclorometano (1 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de oxalila (0,030 g) em diclorometano (10 mL), à temperatura de -78°C. A reação foi agitada por 15 minutos e
25 depois uma solução de N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-hidroxi-etil)-3-feniletóxi-propanamida (Exemplo 14a, 0,067 g) em diclorometano (1 mL + 1mL de lavagem) foi adicionada e a reação agitada por mais 15 minutos. Em seguida, foi

adicionada trietilamine (0,11 g) e a mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante um período de 1 hora. A mistura foi depois diluída (diclorometano, 30 mL), os extratos orgânicos foram lavados com uma solução saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL) e depois salmoura (20mL), secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados a vácuo, de modo a proporcionar um produto bruto de aldeído, o qual foi usado imediatamente. O produto bruto foi dissolvido em metanol (10 mL) e foi adicionado cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (0,054 g), junto com ácido acético (0,1 mL) e água (0,1 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, foi adicionado cianoboroidreto de sódio (0,014 g) e a mistura reacional foi agitada durante a noite. Em seguida, foi adicionada amônia (7N em metanol, 1 mL) e a mistura foi concentrada. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash em sílica, eluindo com amônia a 1%; metanol a 5-7%, em diclorometano, de modo a produzir o composto do título na forma de um sólido branco (0,012 g).

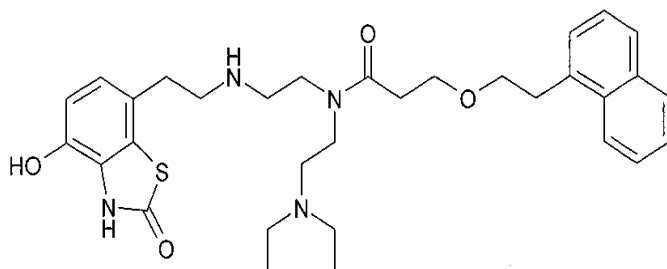
m/e 501 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24-7,18 (m, 5H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,45-3,39 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 4H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,25 (d, 6H).

Exemplo 15

Di-bromidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-

hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-amino}-
etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida



5

O composto de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida, preparado conforme descrito no Exemplo 7 (52 mg), foi dissolvido em
10 etanol (1,5 ml) e tratado com ácido bromídrico a 48% (21 µl). O sal de di-bromidrato sólido branco foi coletado mediante filtração. A produção foi de 58 mg.

MS: APCI(+ve) 579 (M+1)

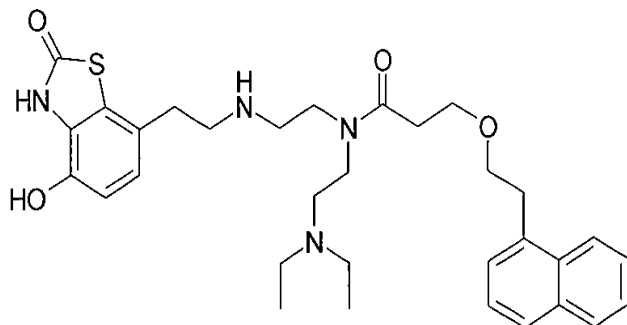
¹H NMR δ_(DMSO) 11,78 - 11,71 (1H, m), 10,11 - 10,06 (1H, m),
15 9,51 - 9,43 (0,33H, m), 9,21 - 9,13 (0,66H, m), 8,75 - 8,66 (1H, m), 8,59 - 8,51 (1H, m), 8,06 (1H, d), 7,95 - 7,90 (1H, m), 7,79 (1H, d), 7,60 - 7,48 (2H, m), 7,47 - 7,39 (2H, m), 6,87 (1H, t), 6,76 (1H, dd), 3,78 - 3,53 (10H, m), 3,25 - 3,09 (10H, m), 2,91 - 2,80 (2H, m), 2,73 - 2,61 (2H, m), 1,26 - 1,15 (6H, m).
20

O ensaio de NMR indica uma mistura de rotâmeros aproximada de 2:1 em 298K.

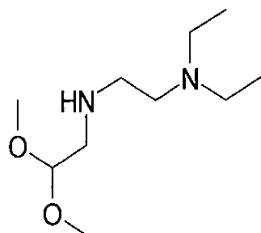
Exemplo 16

Di-bromidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}-etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida

5



a) *N*'-(2,2-Dimetoxietil)-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina



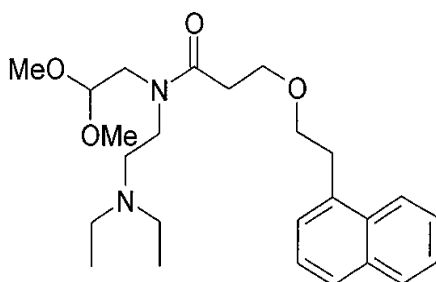
10

Uma solução de *N,N*-dietil-etilenediamina (150g) em metanol (500mL) foi tratada em gotas rapidamente com dimetilacetal glioxal (solução a 60% em peso em água, 225g) à temperatura de 10-15°C. Após a adição se completar, a
15 solução foi aquecida para a temperatura de 15°C, depois para 22°C e deixada nessa temperatura por 16 horas. A mistura reacional foi tratada com paládio a 5% em carbono (pasta 38H, tipo Johnson-Matthey, 15g) e hidrogenada a uma pressão de 6 bar, até a reação se completar, conforme
20 avaliado pelo teste de GC/MS. O catalisador foi removido

por meio de filtração e o filtrado evaporado até a secura (azeótropo de tolueno, 2,5L), proporcionando 196,2 g do composto do subtítulo.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 4,48 (t, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,57-2,48 (m, 6H), 1,01 (ts, 6H).

b) N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida



10

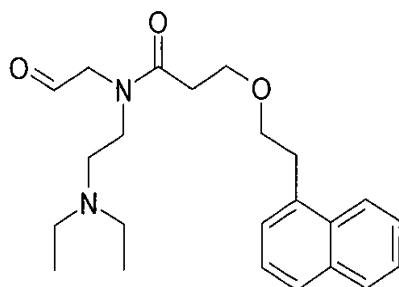
Cloreto de oxalila (151 mL) foi adicionado em gotas durante 45 minutos a uma solução de ácido 3-[2-(1-naftil)etóxi]propanóico (389 g) (Exemplo 7, etapa b) em diclorometano (2,1 L) e DMF (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada por mais 16 horas. A mistura foi depois concentrada, novamente dissolvida em DCM (1,7 L) e adicionada em gotas durante 1,75 horas à temperatura de 0°C a uma solução de N'-(2,2-dimetoxietil)-N,N-dietiletano-1,2-diamina (325 g) e isopropildietilamina (551 mL) em DCM (1,7 L). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (5 x 1 L), água (1,5 L) e seca sobre

20

sulfato de sódio e concentrada. Foram produzidos 650g do composto do subtítulo.

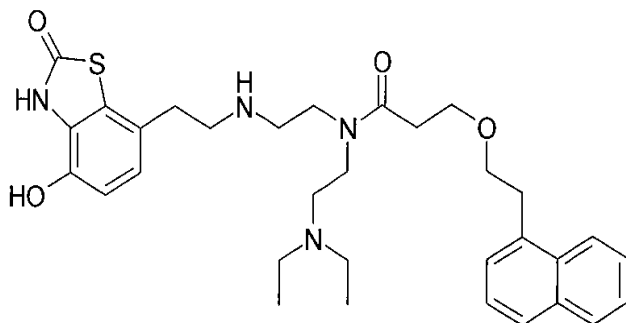
m/e 431 (M+H⁺, 100%)

5 c) **N-[2-(Dietilamino)etil]-3-[2-(1-naftil)etóxi]-N-(2-oxoetil)propanamida**



10 Uma solução de N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida (93g) em DCM (270 mL) foi tratada em gotas à temperatura de 0°C com ácido trifluoroacético (270 mL) durante 1,5 horas. Após a
adição, a mistura reacional foi deixada aquecer para a
15 temperatura ambiente e agitada por mais 1 hora. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo derramado em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1800 mL, com cuidado). A mistura aquosa foi extraída com DCM (4 x 400 mL) e os extratos combinados foram secos sobre sulfato
20 de magnésio e concentrados. O resíduo foi usado diretamente na reação seguinte.

d) Di-bromidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}-etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida



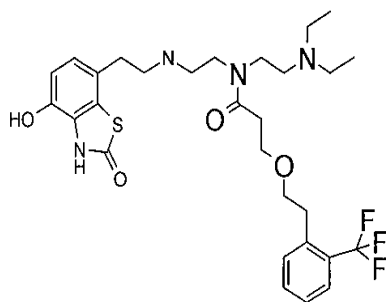
5

Uma suspensão de cloridrato de 7-(2-amino-etil)-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona (53g) em NMP anidro (216 mL) foi aquecida para a temperatura de 60°C e tratada de uma só
10 vez com a solução de NaOH (8,2g) em metanol (102 mL). A suspensão de cor laranja brilhante foi resfriada para a temperatura ambiente e tratada em gotas com uma solução de *N*-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(1-naftil)etóxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida em diclorometano (475 mL) durante 20
15 minutos. A reação foi deixada agitar por 25 minutos. Em seguida, foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (91,5g) em frações durante 20 minutos e a mistura foi depois agitada por mais 50 minutos. A mistura reacional foi derramada em água (1,8 L) e a solução acídica (pH 5) foi
20 lavada com éter terc-butil metílico (TBME), (3 x 500 mL). A fase aquosa foi basificada para um pH 8 através da adição de carbonato de potássio sólido e extraída com diclorometano (3 x 750 mL); os extratos orgânicos

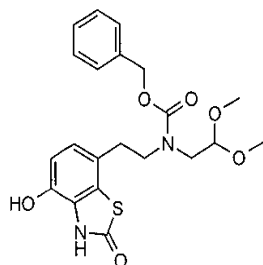
combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e concentrados, proporcionando um óleo escuro. Este foi dissolvido em etanol (200 mL) e foi adicionado ácido bromídrico aquoso a 48% (73 mL). A solução foi curada por 30 minutos, depois evaporada à secura. O resíduo foi triturado com etanol (560 mL); o sólido resultante foi coletado mediante filtração e seco a vácuo à temperatura de 50°C. O sólido pegajoso foi suspenso em etanol em ebulição (100 mL) e filtrado a quente; o sólido coletado foi seco a vácuo a uma temperatura de 50°C. Este material foi recristalizado a partir de etanol/água (3:1, 500 mL); após permanecer em repouso durante a noite, o sólido resultante foi coletado mediante filtração e lavado com etanol resfriado em gelo (75 mL). A secagem a vácuo à temperatura de 50°C durante 24 horas proporcionou 57g do composto do título.

Exemplo 17

Di-trifluoroacetato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}-etil)-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etóxi}propanamida



a) **Benzil N-(2,2-dimetoxietil)-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato**



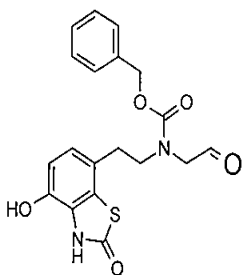
5

Cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (5,0 g, 20,2 mmol) foi dissolvido em uma mistura de MeOH (50 ml) e água (25 ml), depois, foi adicionado NaHCO₃ (1,7g, 20,2 mmol), seguido de uma solução aquosa de dimetoxiacetaldeído a 60% (3,5 ml, 20,2 mmol) e a mistura foi agitada por 20 minutos. Em seguida, foi adicionado cianoboroidreto de sódio (91 mg, 1,6 mmol) e a mistura agitada por 20 horas. EtOAc (125 ml) e água (75 ml) foram adicionados, seguido de NaHCO₃ (1,7 g, 20,2 mmol) e 15 cloridocarbonato de benzila (3,0 ml, 20,2 mmol). A mistura foi agitada por 2 horas, ajustada para um pH 7 com HCl 2M, extraída com EtOAc (3 x 100 ml), lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica com 10% de 20 (NH₃ aquoso 0,1%/MeOH)/DCM como eluente, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor. A produção foi de 6,0 g.

MS: APCI (+ve): 433 (M+1).

^1H NMR DMSO- d_6 , δ 7,33 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,40 (t, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,26 (s, 6H), 3,21 (d, 2H), 2,71 (t, 2H).

5 **b) Benzil [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-(2-oxoetil)carbamato**

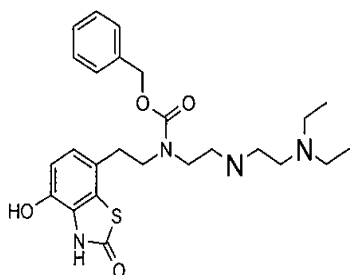


10

O produto do item (a) (1,5 g, 3 mmol) foi dissolvido em acetona (15 ml), depois, foi adicionado HCl 4M/dioxano (1,5 ml) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Tolueno (20 ml) foi adicionado e a mistura evaporada, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido amarelo. A produção foi de 1,5 g.

MS: APCI (+ve): 387 (M+1).

20 **c) Benzil (2-{[2-(dietilamino)etil]amino}etil) [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-carbamato**



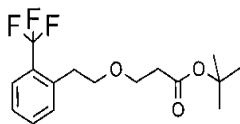
Uma solução do produto do item (b) (5,5 g, 13 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada a uma solução de *N,N*-dietiletano-1,2-diamina (540 µl, 3,8 mmol) em THF (30ml) e agitada por 30 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (1,47 g, 6,9 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 20 horas. A reação foi rapidamente resfriada com água, ajustada para um pH 7 com HCl 2M, extraída com EtOAc (3 x 50 ml), lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica com 30% de (NH₃ aquoso a 0,1%/MeOH)/DCM como eluentes, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor. A produção foi de 500 mg.

MS: APCI (+ve): 487 (M+1).

¹H NMR DMSO-d₆, 90°C, δ 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,26 (m, 6H), 3,28 (t, 4H), 3,55 - 3,36 (m, 6H), 3,20 - 3,08 (m, 6H).

20

d) **terc-Butil 3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-etóxi]propanoato**

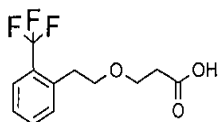


O composto de 2-(2-trifluorometilfenil)etanol (4,88 g) foi tratado com Triton B (290 ul) (40% em peso em metanol). O metanol foi removido por evaporação e o resíduo tornado azeotrópico com tolueno (duas vezes). A mistura foi resfriada em um banho de gelo e foi lentamente adicionado acrilato de terc-butila (4,13 ml). A mistura foi agitada por 4 dias e depois evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica com acetato de etila a 5%/isoexano, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor transparente (7,88 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,41 (s, 9H), 2,43 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,62 (q, J = 6,5 Hz, 4H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,5, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,5, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

e) Ácido 3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etóxi]propanóico

20

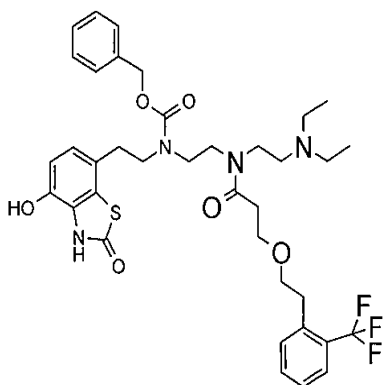


O produto do item (a) (7,88 g) foi dissolvido em DCM (100 ml), e foi adicionado TFA (40 ml). Após agitação por 2 horas, o solvente foi removido a vácuo,

•

5

10



15

20

A mistura foi agitada por 3 horas, rapidamente resfriada com água e extraída com EtOAc (2 x 50 ml), lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa com eluente
5 de MeCN/(TFA aquoso a 0,2%), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (310 mg).

MS: APCI (+ve): 731 (M+1).

¹H NMR CDCl₃, δ 7,62 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,30 (s,
10 2H), 3,76 - 2,74 (m, 20H), 2,61 (m, 4H), 1,30 (t, 6H).

**g) Di-trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-amino}etil)-3-{2-[2-(trifluorometil)-fenil]-etóxi}-
15 propanamida**

O produto do item (f) (300 mg, 0,4 mmol) foi dissolvido em DCM (2 ml). Uma solução de brometo de hidrogênio a 30% em peso em ácido acético (1,0 ml) foi adicionada e a mistura agitada por 2 horas. Tolueno (10 ml)
20 foi adicionado e a mistura foi evaporada a vácuo; o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa com um eluente de MeCN/(TFA aquoso a 0,2%), proporcionando o composto do título na forma de uma goma incolor (90 mg).

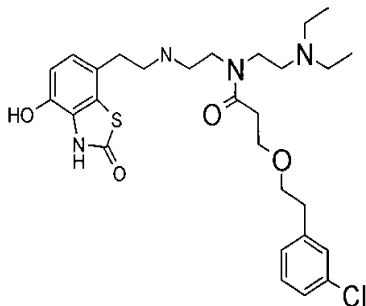
MS: APCI (+ve): 597 (M+1).

25 ¹H NMR DMSO-d₆, 90°C, δ 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,11 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,21 (t, 6H).

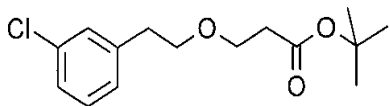
Exemplo 18

Di-trifluoroacetato de 3-[2-(3-clorofenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida

5



a) *terc*-Butil 3-[2-(3-clorofenil)etóxi]propanoato



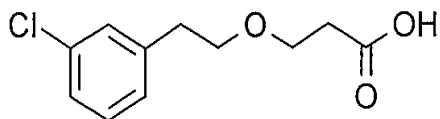
10

O composto de 2-(3-clorofenil)etanol (3,0 g, 19,2 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (5,25 g).

15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 (s, 9H), 2,42 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (m, 4H), 7,20 - 7,34 (m, 4H).

b) Ácido 3-[2-(3-clorofenil)etóxi]propanóico

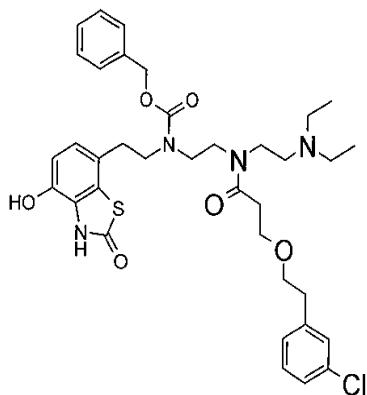
20



O produto do item (a) (5.25 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo cor de púrpura (4,81 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,58 (q, $J = 6,5$ Hz, 4H), 7,19 - 7,31 (m, 4H).

c) Benzil (2-{{3-[2-(3-clorofenil)etóxi]propanoil}[2-(dietilamino)etil]amino}etil)[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



O produto do item (b) (240 mg, 1,0 mmol) e o produto do exemplo 17, item (c) (500 mg, 1,0 mmol) foram reagidos usando o método do Exemplo 17, item (f), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (340 mg).

MS: APCI (+ve): 698 (M+1).

^1H NMR DMSO-d_6 , 90°C , δ 11,21 (s, 1H), 7,37 - 7,13 (m, 8H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 8H), 3,43 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,13 (m,

6H), 2,77 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 1,19 (t, 6H).

d) Di-trifluoroacetato de 3-[2-(3-clorofenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]propanamida

O produto do item (d) (330 mg, 0,47 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (g), proporcionando o composto do título na forma de uma goma incolor (340 mg).

MS: APCI (+ve): 563 (M+1).

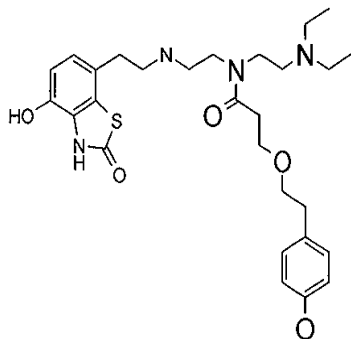
¹H NMR DMSO-d₆, 90°C, δ 7,30 - 7,16 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,59 (m, 6H), 3,19 - 3,05 (m, 8H), 2,84 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,20 (t, 6H).

15

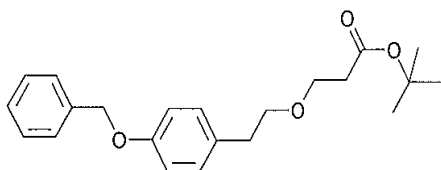
Exemplo 19

Di-trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}-etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etóxi]propanamida

20



a) *terc*-Butil 3-(2-[4-(benzilóxi)fenil]etóxi)propanoato

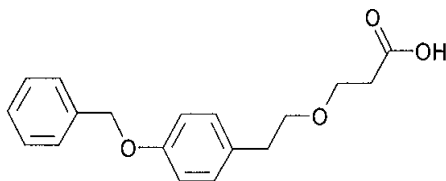


O composto de 2-[4-(benzilóxi)fenil]etanol (3,4 g, 14,8 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (3,86 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,38 (s, 9H), 2,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,50 - 3,65 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,90 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,31 - 7,45 (m, 5H).

10

b) Ácido 3-{2-[4-(benzilóxi)fenil]etóxi}propanóico

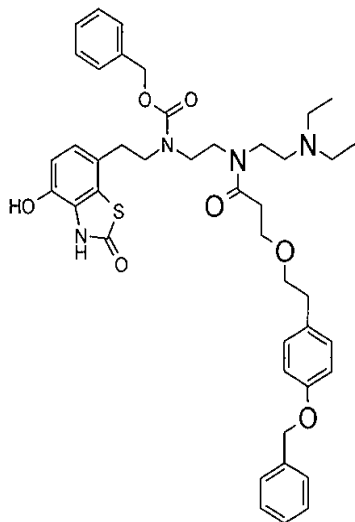


15 O produto do item (a) (3,86 g, 10,8 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido marrom (3,81 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 5H).

20 **c) Benzil (2-{(3-{2-[4-(benzilóxi)fenil]etóxi}-propanoil) [2-(dietilamino)etil]amino}etil) [2-(4-hidróxi-2-**

oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



5 O produto do item (b) (300 mg, 1,0 mmol) e o produto do Exemplo 17, item (c) (500 mg, 1,0 mmol) foram reagidos usando o método do Exemplo 17, item (f), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (360 mg).

10 MS: APCI (+ve): 769 (M+1).

d) Di-trifluoroacetato de N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-amino}etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etóxi]propanamida

15 O produto do item (c) (350 mg, 0,45 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (f), proporcionando o composto do título na forma de uma goma incolor (80 mg).

MS: APCI (+ve): 545 (M+1).

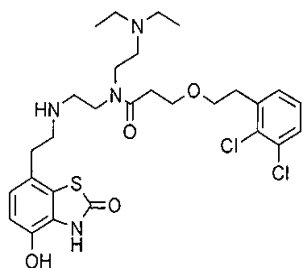
20 ¹H NMR DMSO-d₆, 90°C, δ 6,98 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d,

1H), 6,66 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,57 (m, 8H), 3,17 - 3,02 (m, 8H), 2,84 (t, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,20 (t, 6H).

5

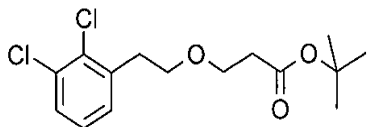
Exemplo 20

Di-trifluoroacetato de 3-[2-(2,3-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida



10

a) *terc*-Butil 3-[2-(2,3-diclorofenil)etóxi]propanoato

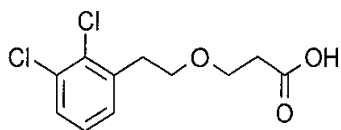


15

O composto de 2-(3,4-diclorofenil)etanol (4,90 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (7,42 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 9H), 2,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 4H), 7,49 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H).

20

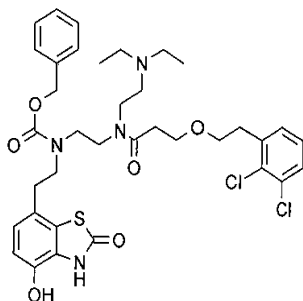
b) Ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]propanóico

5 O produto do item (a) (7,42 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (7,13 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 - 3,62 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 10 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 2H).

c) Benzil {2-[[3-[2-(2,3-dicloro-fenil)etóxi]propanoil}-(2-dietilaminoetil)amino]etil}-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

15



O produto do item (b) (195 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido em DCM (7 ml) e foi adicionado cloreto de 20 oxalila (18 mg, 127 ul, 1,48 mmol), seguido de DMF (6 ul). A mistura foi agitada por 1 hora, evaporada à secura e o resíduo tornado azeotrópico com tolueno (duas vezes) para

produzir o cloreto de ácido. O produto do Exemplo 17, item (c) (360 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido em THF (9 ml) e N-etil-N-isopropil-2-propanamina (base de Hunig) (183 mg, 247 ul, 1,42 mmol) foi adicionada. A mistura foi resfriada em um banho de gelo. O cloreto de ácido (acima) foi dissolvido em THF (5 ml) e adicionado em gotas à mistura de amina. Após agitação sob atmosfera de nitrogênio durante a noite, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo purificado em um cartucho de sílica, eluindo com 3% de amônia metanólica 0,7M:DCM a 97%, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo/goma transparente (249 mg), que foi usado sem qualquer purificação na etapa seguinte.

M+H = 731, M-H = 729.

d) Di-trifluoroacetato de 3-[2-(2,3-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

O produto do item (c) (249 mg, 0,34 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (f), proporcionando o composto do título na forma de uma goma incolor (167 mg).

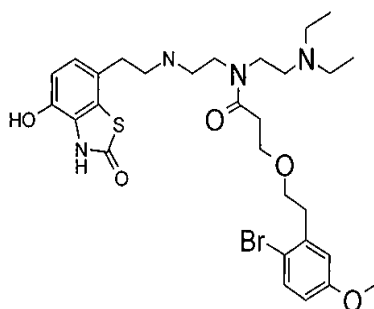
MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1,20 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 2,62 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 3,11 - 3,17 (m, 10H), 3,55 - 3,66 (m, 8H), 6,74 - 6,77 (m, 1H), 6,85 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,25 (s, 0.5H), 9,59 (s, 0.5H), 10,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 11,74 (d,

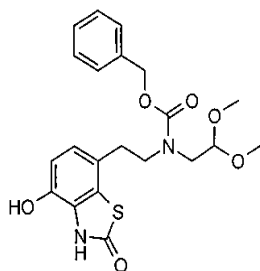
J = 8,8 Hz, 1H).

Exemplo 21

Di-bromidrato de 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etóxi]-N-[2-(di-
5 (dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-
1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida



10 a) Benzil (2,2-dimetoxietil) [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-
diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



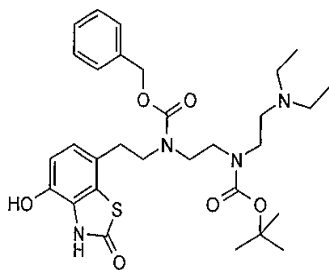
15 O composto de dimetoxiacetaldeído aquoso a 60%
(7,0 ml, 40 mmol) foi adicionado em gotas durante 1 minuto
a uma solução de cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-
1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (10,0 g, 40 mmol) em uma mistura
de THF (100 ml) e água (50 ml). A reação foi agitada por 30
20 minutos, foi adicionado AcOH (2,4 ml, 40 mmol), seguido de

cianoboroidreto de sódio (5,1g, 80 mmol) e a mistura foi agitada por 20 horas. A mistura foi rapidamente resfriada com água (50 ml), foi adicionado EtOAc (100 ml), seguido de NaHCO₃ (13,6 g, 160 mmol) e a mistura agitada por 15 minutos. Em seguida, foi adicionado cloridocarbonato de benzila (6,0 ml, 40 mmol) e a reação agitada por mais 3 horas. A mistura foi ajustada para um pH 7 com HCl 2M, extraída com EtOAc (3 x 100 ml), lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica com 10% de (NH₃ aquoso a 0,1%/MeOH)/DCM como eluentes, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor. A produção foi de 6,0 g.

MS: APCI (+ve): 433 (M+1).

¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆, δ 7,33 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,40 (t, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,26 (s, 6H), 3,21 (d, 2H), 2,71 (t, 2H).

b) Di-cloridrato de benzil (2-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-(terc-butoxicarbonil)amino}etil) [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

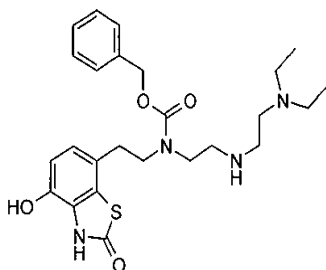


O produto do item (a) (5,5 g, 13 mmol) foi dissolvido em acetona (150 ml), foi adicionado HCl 4M/dioxano (15 ml) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Tolueno (100 ml) foi adicionado e a mistura foi evaporada, de modo a produzir o aldeído. O composto de *N,N*-dietiletano-1,2-diamina (3,64 ml, 26 mmol) foi dissolvido em THF (100ml) e a solução do aldeído acima em THF (100 ml) foi adicionada ao mesmo em gotas durante 15 minutos. Depois, foi adicionado AcOH (3,0 ml, 52 mmol) e a mistura agitada por 15 minutos. Em seguida, foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (5,4 g, 26 mmol) e a mistura foi agitada por mais 20 horas. Água (50 ml) foi cuidadosamente adicionada e agitada por 15 minutos, depois, Et₃N (7,2 ml, 52 mmol) foi adicionado, seguido de BOC₂O (5,5 g, 26 mmol) e a mistura agitada por 3 horas. Uma nova quantidade de água (100 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml). Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica com 10% de (NH₃ aquoso a 0,1%/MeOH)/DCM como eluentes, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor. A produção foi de 6,0 g.

MS: APCI (+ve): 587 (M+1).

¹H NMR DMSO-d₆, 90°C, δ 7,32 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,09 (m, 6H), 2,98 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, 6H).

c) Di-cloridrato de benzil (2-{[2-(dietilamino)-etil]amino}etil) [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



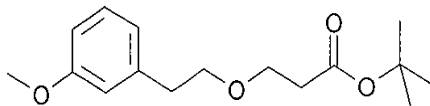
5

O produto do item (b) (6,0 g, 10 mmol) foi dissolvido em uma mistura de DCM (100 ml) e MeOH (10 ml), depois, HCl 4M/dioxano (20 ml) foi adicionado e a mistura
10 foi agitada por 3 horas. Tolueno (50 ml) foi adicionado e a mistura foi evaporada a vácuo, proporcionando composto do subtítulo na forma de uma goma (7,0 g).

MS: APCI (+ve): 487 (M+1).

¹H NMR DMSO-d₆, 90°C, δ 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,32 (m, 5H),
15 6,79 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,26 (m, 6H),
3,28 (t, 4H), 3,55 - 3,36 (m, 6H), 3,20 - 3,08 (m, 6H).

d) *terc*-Butil 3-[2-(3-metoxifenil)etóxi]propanoato



20

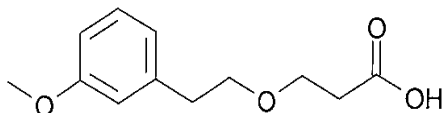
O composto de 2-[3-metoxifenil]etanol (1,0 g, 6,57 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item

(d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor (1,7 g).

^1H NMR DMSO- d_6 δ 1,38 (s, 9H), 2,40 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58
5 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,73 - 6,76 (m, 1H), 6,78 - 6,80 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

e) Ácido 3-[2-(3-metoxifenil)etóxi]propanóico

10

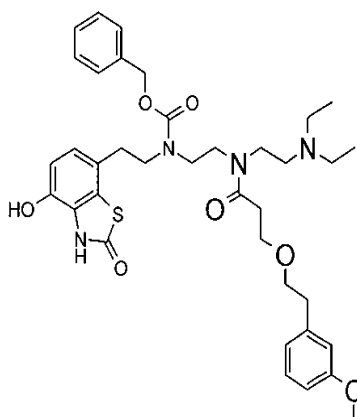


O produto do item (d) (1,7 g, 6,0 mmol) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e),
15 proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido marrom (1,5 g).

^1H NMR DMSO- d_6 δ 7,17 (m, 1H), 6,77 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 2,43 (t, 2H).

20

f) Benzil [2-([2-(dietilamino)etil]{3-[2-(3-(metoxifenil)etóxi]propanoil)amino)etil}[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



O produto do item (e) (120 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em DCM (5ml), depois, foi adicionado cloreto de oxalila (260 µl, 3,0 mmol), seguido de DMF (1 gota). A mistura foi agitada por 1 hora e 25 minutos, evaporada à secura e o resíduo tornado azeotrópico com tolueno (10 ml), para proporcionar o cloreto de ácido. O produto do item (c) (290 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido na mistura de água (10 ml) e DCM (10 ml), depois, foi adicionado NaHCO₃ sólido (260 mg, 3,1 mmol) e a mistura foi agitada vigorosamente. A esta mistura foi adicionado o cloreto de ácido acima dissolvido em DCM (10 ml), em gotas, durante 5 minutos e a mistura foi agitada por 20 horas. A mistura foi extraída com DCM (2 x 50 ml), os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na₂SO₄), filtrados e evaporados, proporcionando uma goma vítrea. O procedimento de purificação por cromatografia em sílica, eluindo com 10% de amônia metanólica 0,7M em DCM, proporcionou o composto do subtítulo na forma de um filme incolor transparente (140 mg).

MS: APCI (+ve): 693 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,32 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 6,74 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,71 (m, 6H), 2,50 - 2,37 (m, 6H), 0,93 (m, 6H).

5

g) Di-bromidrato de 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida

O produto do item (f) (130 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em DCM (5 ml). Em seguida, foi adicionada uma solução de brometo de hidrogênio a 30% em peso em ácido acético (2,0 ml) e a solução foi agitada por 3 horas. Tolueno (10 ml) foi adicionado, os extratos voláteis foram evaporados a vácuo e o resíduo purificado HPLC de fase reversa com MeCN/(TFA aquoso a 0,2%) como eluentes. As frações do produto foram combinadas e evaporadas a vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOH aquoso a 50%, depois, foi adicionado HBr aquoso a 48% (200 μl) e novamente evaporado a vácuo. O resíduo foi tornado azeotrópico com EtOH (duas vezes) e depois triturado com EtOH, proporcionando o composto do título na forma de um sólido incolor (80 mg).

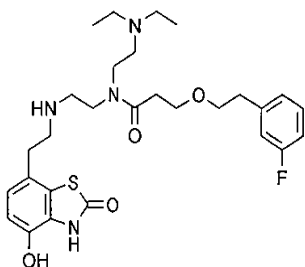
MS: APCI (+ve): 637 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,68 - 3,59 (m, 4H), 3,24 - 3,10 (m, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 1,24 (t, 6H).

Exemplo 22

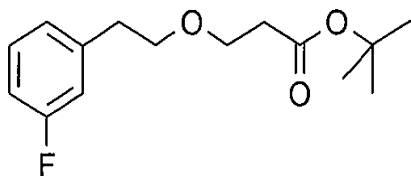
Di-bromidrato de N-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etóxi]-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

5



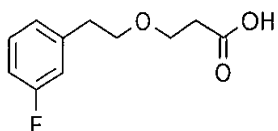
a) *terc*-Butil 3-[2-(3-fluorofenil)etóxi]propionato

10



O composto de 1-(3-fluorofenil)etanol (850 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor transparente (1,55g).

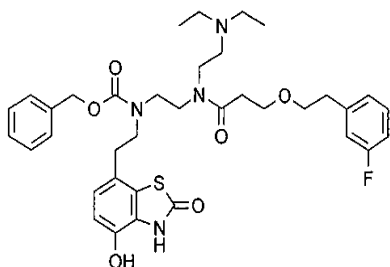
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (s, 9H), 2,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 6,0 Hz, 4H), 6,99 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H).

b) Ácido 3-[2-(3-fluorofenil)etóxi]propanóico

5 O produto do item (a) (1,55 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo cor de púrpura (1,5 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 7,02 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (q, J = 7,6 Hz, 1H).

c) Benzil [2-((2-dietilaminoetil)-(3-[2-(3-fluorofenil)-etóxi]propanoíl)amino)etil]-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



O produto do item (b) (104 mg) foi dissolvido em DCM (5 ml), e cloreto de oxalila (84 μl) foi adicionado, seguido de DMF (4 μl). A solução foi depois agitada por 1 hora e 25 minutos. A mistura foi evaporada à secura e o resíduo foi tornado azeotrópico duas vezes com tolueno,

para produzir o cloreto de ácido. Novamente dissolvida em THF (5 mL), a mistura foi adicionada em gotas a uma solução preparada como segue: uma solução do produto do exemplo 17, item (c) (5,14 mL; 0,1M em metanol) foi tratada com trietilamina (217 µL). Os solventes foram removidos a vácuo, proporcionando um sólido pegajoso branco (a mistura de trietilamina-HCl e a base livre de amina). Essa mistura foi suspensa em THF (7 mL) e resfriada em um banho de gelo, a solução do cloreto de ácido foi adicionada e, depois, a base de Hunig foi adicionada (334 µL). Após agitação por 3 dias, foi adicionada água para dissolver o cloridrato de trietilamina e foi adicionado HCl 2N até a solução alcançar um pH 7. A mistura foi extraída com acetato de etila (três vezes) e os extratos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e evaporados, proporcionando um óleo de cor laranja (140 mg). Este material foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com 10% de amônia metanólica 0,7N, em DCM, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo amarelo (78 mg).

MS: APCI (+ve): 681 (M+1)

d) Di-bromidrato de N-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etóxi]-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

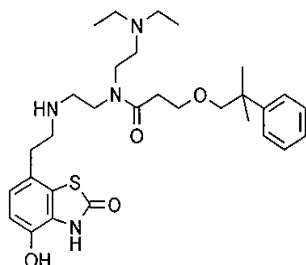
O produto do item (c) (228 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (g), proporcionando o composto do título na forma de um sólido branco (96 mg).

MS: APCI (+ve): 547 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7,4 Hz, 10H), 3,65 - 3,72 (m, 8H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (tt, J = 9,1, 9,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 7,31 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).

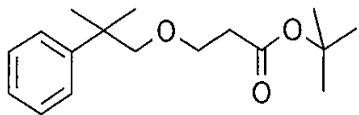
Exemplo 23

10 Di-bromidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-(2-metil-2-fenilpropóxi)propanamida



15

a) Ácido terc-butil 3-(2-metil-2-fenilpropóxi)propanóico

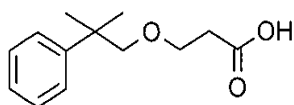


O composto de 2-metil-2-fenil-propan-1-ol (1g)
20 foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor transparente (305 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 2,37

(t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

5 b) **Ácido 3-(2-metil-2-fenilpropóxi)propanóico**

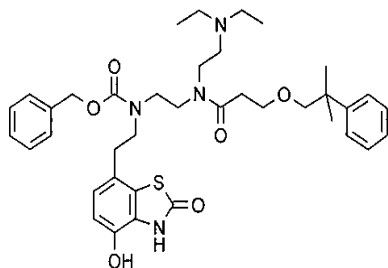


O produto do item (a) (305mg) foi reagido usando
10 o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto
do subtítulo na forma de um óleo marrom (326 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 6H), 2,42 (t, J = 6,4
Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,16 -
7,21 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,2
15 Hz, 2H).

c) **Benzil (2-{(2-dietilaminoetil)-[3-(2-metil-2-fenilpropóxi)propanoil]-amino}etil)-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato**

20



O produto do item (b) (108 mg) e o produto do

Exemplo 21, item (c) (5,14 ml; 0,1M em metanol) foram reagidos usando o método do Exemplo 22, item (c), proporcionando o composto do subtítulo na forma de uma goma marrom (170 mg).

5 MS: APCI (+ve): 691 (M+1)

d) Di-bromidrato de N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil}-3-(2-metil-2-fenilpropóxi)propanamida

10 O produto do item (c) (170 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (g), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido branco (56 mg).

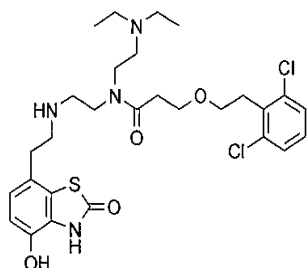
MS: APCI (+ve): 557 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (q, J = 6,5 Hz, 6H), 1,24
15 (s, 6H), 2,57 - 2,62 (m, 2H), 2,79 - 2,85 (m, 2H), 3,04 - 3,18 (m, 10H), 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,51 - 3,57 (m, 4H), 3,59 - 3,64 (m, 2H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H),
20 9,19 (d, J = 106,5 Hz, 1H), 10,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 11,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Exemplo 24

Di-bromidrato de 3-[2-(2,6-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

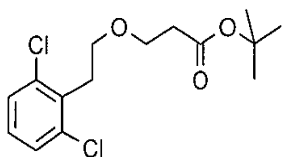
25



a) Ácido *terc*-butil
propanóico

3-[2-(2,6-diclorofenil)etóxi]-

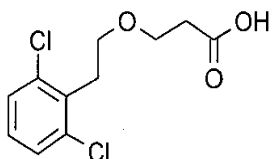
5



Álcool 2,6-diclorofenetílico (2,1 g) foi reagido
usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o
10 composto do subtítulo na forma de um óleo incolor
transparente (2,91 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,38 (s, 9H), 2,40 (t, J = 6,4
Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,6 Hz,
2H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H),
15 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

b) Ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)etóxi]propanóico

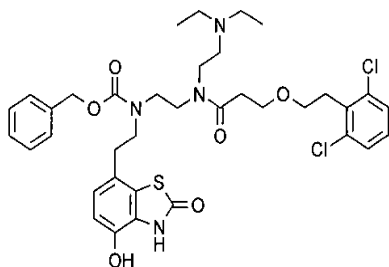


20

O produto do item (a) (2,17 g) foi reagido usando

o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (2,88 g).

c) **Benzil {2-[(3-[2-(2,6-diclorofenil)etóxi]propanoil) (2-dietilaminoetil) amino]etil} [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil] carbamato**



O produto do item (b) (271 mg) e o produto do Exemplo 17, item (c) (5,14 ml; 0,1M em metanol) foram reagidos usando o método do Exemplo 21, item (f), proporcionando o composto do subtítulo na forma de uma goma marrom (190 mg).

MS: APCI (+ve): 732 (M+1)

d) **Di-bromidrato de 3-[2-(2,6-dicloro-fenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida**

O produto do Exemplo 17, item (c) (190 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (g), proporcionando o composto do título na forma de um sólido branco (101 mg).

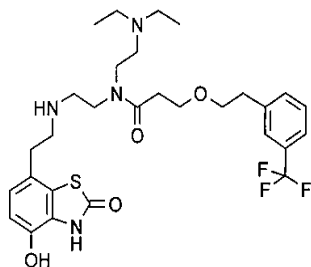
MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 6H),

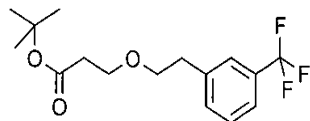
2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,14 -
3,19 (m, 12H), 3,58 - 3,65 (m, 6H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz,
2H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H),
7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,64
5 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).

Exemplo 25

Di-bromidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidróxi-
2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-
10 (3-trifluorometilfenil)etóxi]propanamida



a) *tert*-Butil 3-[2-(3-trifluorometilfenil)etóxi]-
15 propanoato



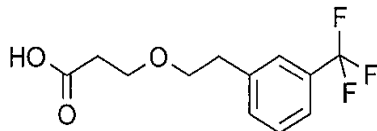
O composto de 2-(3-trifluorometilfenil)etanol
20 (1,15 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item
(d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um
óleo incolor transparente (1,93 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 2,41 (t, J = 5,9

Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,61 (m, 4H).

b) Ácido 3-[2-(3-trifluorometilfenil)etóxi]propanóico

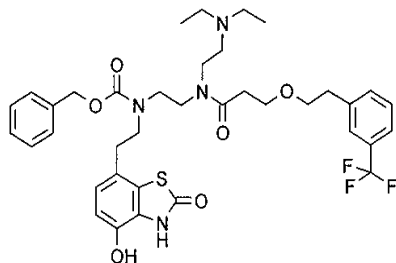
5



O produto do item (a) (1,93 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (1,99 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,58 - 3,64 (m, 4H), 7,47 - 7,60 (m, 4H).

15 **c) Benzil [2-((2-dietilaminoetil)-{3-[2-(3-trifluorometilfenil)etóxi]-propanoil}amino)etil]-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-carbamato**



20

O produto do item (b) (197 mg) e o produto do Exemplo 17, item (c) (5,14 ml; 0,1M em metanol), foram

reagidos usando o método do Exemplo 21, item (f), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (162 mg).

MS: APCI (+ve): 731 (M+1)

5

d) Di-bromidrato de N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil}-3-[2-(3-trifluorometilfenil)etóxi]propanamida

O produto do item (c) (162 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (f), para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (105 mg).

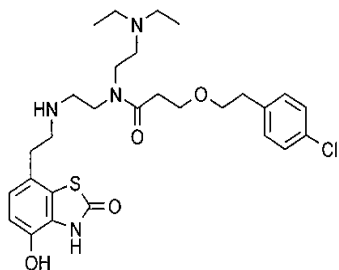
MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,15 - 3,19 (m, 10H), 3,60 - 3,71 (m, 8H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 11,37 (s, 1H).

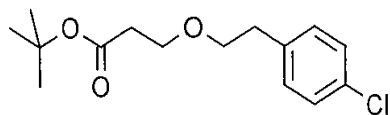
20

Exemplo 26

Di-bromidrato de 3-[2-(4-clorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

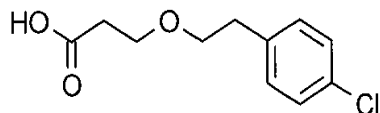


25

a) **terc-Butil 3-[2-(4-clorofenil)etóxi]propanoato**

5 O composto de 2-(4-clorofenil)etanol (1,0 g) foi reagido usando o método do exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor transparente (1,68 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 (s, 9H), 2,39 (t, J = 6,6
10 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

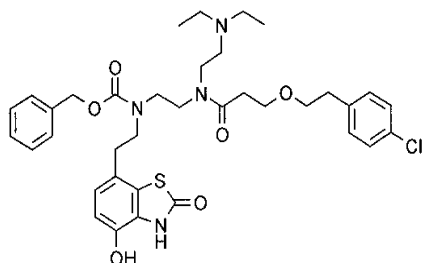
b) **Ácido 3-[2-(4-clorofenil)etóxi]propanóico**

15

O produto do item (a) (1,68g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo amarelo (1,52 g).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,43 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

25 c) **Benzil {2-[[3-[2-(4-clorofenil)etóxi]propanoil}-(2-dietilaminoetil)-amino]etil}-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-**

diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

5 O produto do item (b) (162 mg) e o produto do Exemplo 17, item (c) (5,14 mL; 0,1M em metanol) foram reagidos usando o método do Exemplo 21, item (f), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (131 mg).

10 MS: APCI (+ve): 698 (M+1)

d) Di-bromidrato de 3-[2-(4-clorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

15 O produto do item (c) (131 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (g), para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (78 mg).

MS: APCI (+ve): 563 (M+1)

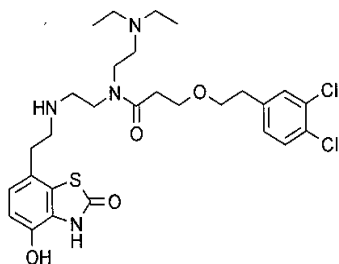
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,14 - 3,20 (m, 10H), 3,61 - 3,70 (m, 8H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (q, J = 9,7 Hz, 4H), 8,56 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 11,32 (s, 1H).

20

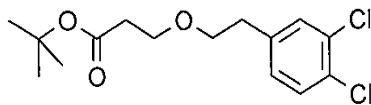
Exemplo 27

Di-bromidrato de 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

5



a) *terc*-Butil 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]propanoato



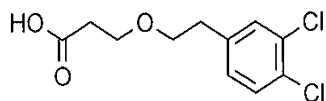
10

O composto de 2-(3,4-dicloro-fenil)etanol (5,11 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo incolor transparente (5,77 g).

15

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (s, 9H), 2,38 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 6,1 Hz, 4H), 7,23 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 2H).

20 b) Ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]propanóico



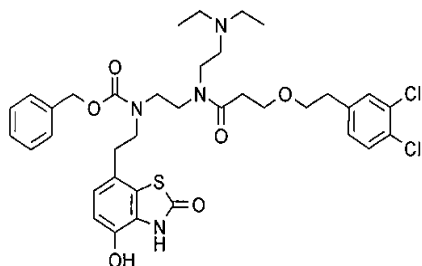
O produto do item (a) (5,77 g) foi reagido usando

o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo amarelo (5,89 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 - 3,62 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 2H).

c) Benzil {2-[[3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]propanoil}-(2-dietilaminoetil)amino]etil}-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

10



O produto do item (b) (198 mg) e o produto do Exemplo 17, item (c) (5,14 ml; 0,1M em metanol) foram reagidos usando o método do Exemplo 21, item (f), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (160 mg).

MS: APCI (+ve): 732 (M+1).

d) Di-bromidrato de 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

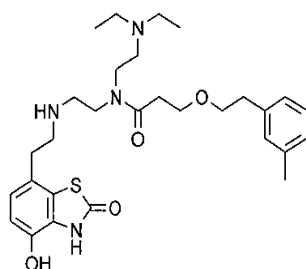
O produto do item (c) (160 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (g), para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (73 mg).

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1,20 - 1,25 (m, 6H),
2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87
(t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,14 - 3,18 (m, 10H), 3,61 - 3,70 (m,
5 8H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 8,54 (s,
1H), 9,64 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).

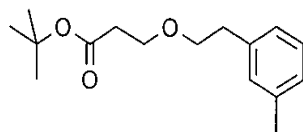
Exemplo 28

10 ***N*-[2-(Diethylamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-
diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-
metilfenil)etóxi]propanamida**



15

a) **terc-Butil 3-[2-(3-metilfenil)etóxi]propanoato**

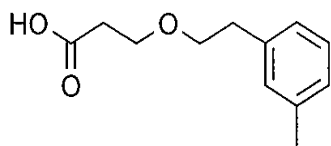


O composto de 2-(3-metilfenil)etanol (1,85 g) foi
20 reagido usando o método do Exemplo 17, item (d),
proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo
incolor transparente (1,55 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 2,26 (s, 3H),

2,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 - 3,59 (m, 4H), 6,98 - 7,03 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,7 Hz, 1H).

5 **b) Ácido 3-[2-(3-metilfenil)etóxi]propanóico**

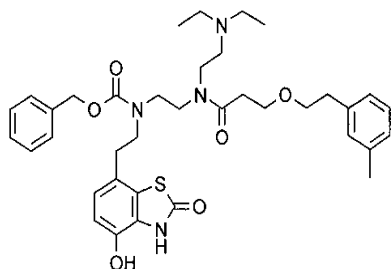


O produto do item (a) (1,55 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (1,32 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,1 Hz, 1H).

15

c) Benzil [2-([2-(dietilamino)etil]{3-[2-(3-metilfenil)etóxi]propanoil}-amino)etil][2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



20

O produto do item (b) (125 mg) e o produto do Exemplo 17, item (c), (5,14 ml; 0,1M em metanol) foram reagidos usando o método do Exemplo 21, item (f),

proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (102 mg).

MS: APCI (+ve): 677 (M+1)

- 5 d) ***N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-metilfenil)etóxi]propanamida**

O produto do item (c) (102 mg) foi reagido usando o método do Exemplo 21, item (g), para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (36 mg).

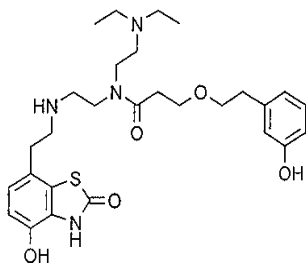
MS: APCI (+ve): 543 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (90°C) δ 1,25 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,10 - 3,17 (m, 10H), 3,62 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 3,68 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 6,75 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 67,6 Hz, 1H), 9,67 (s, 1H), 11,37 (s, 1H).

20

Exemplo 29

Di-bromidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-hidroxifenil)etóxi]propanamida



25

O produto do Exemplo 21, item (f), foi suspenso em HBr aquoso a 48% (1 mL) e aquecido por microondas a uma temperatura de 100°C por 30 minutos. A solução resultante foi evaporada, tornada azeotrópica com etanol (duas vezes), para proporcionar um resíduo que se solidificou ao ficar em repouso. O sólido foi triturado com acetonitrila e o sólido branco foi coletado através de filtração, sendo depois purificado por HPLC de fase reversa. As frações de produto desejadas foram evaporadas a vácuo e o resíduo foi dissolvido em etanol e HBr aquoso concentrado (1 mL) foi adicionado. Essa solução foi evaporada a vácuo e o resíduo tornado azeotrópico com etanol (cinco vezes). O sólido resultante foi triturado com etanol e coletado por meio de filtração, de modo a proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (10 mg).

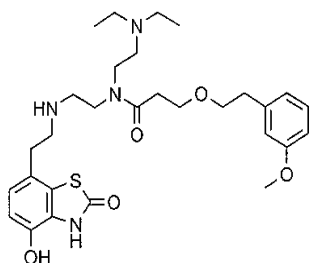
MS: APCI (+ve): 545 (M+1)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 8,3 Hz, 2H), 3,15 - 3,22 (m, 10H), 3,61 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 6,58 - 6,63 (m, 3H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 11,31 (s, 1H).

25

Exemplo 30

Di-bromidrato de N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etóxi]propanamida



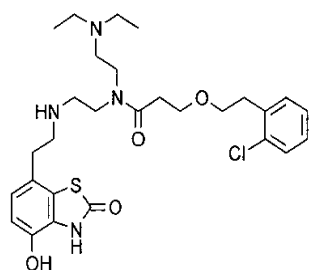
Uma reação descrita no Exemplo 29, também produziu o composto de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil)-3-[2-(3-metoxifenil)etóxi]propionamida, o qual foi isolado e purificado por meio de HPLC de fase reversa e convertido ao seu sal de di-bromidrato conforme descrito no Exemplo 29. O composto do título foi obtido na forma de um sólido de cor laranja (4 mg).

MS: APCI (+ve): 559 (M+1)

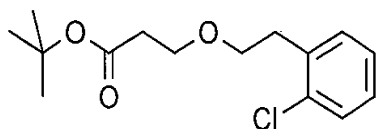
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1,25 (t, J = 6,7 Hz, 6H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,86 - 2,92 (m, 4H), 3,14 - 3,20 (m, 10H), 3,61 - 3,71 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 6,73 - 6,79 (m, 4H), 6,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

Exemplo 31

Di-trifluoroacetato de 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil)propanamida



a) **terc-Butil 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]propanoato**

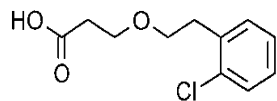


5

O composto de 2-(2-clorofenil)etanol (2,5 g) foi reagido usando o método do Exemplo 17, item (d), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo
10 incolor transparente (4,24 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,61 (q, $J = 5,3$ Hz, 4H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 2H).

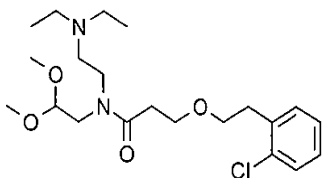
15 b) **Ácido 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]propanóico**



O produto do item (a) (4,24 g) foi reagido usando
20 o método do Exemplo 17, part (e), proporcionando o composto do subtítulo na forma de um óleo de cor laranja (4,37 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

5 **c) 3-[2-(2-Clorofenil)etóxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2,2-dimetóxi-etil)propanamida**



10 O produto do item (b) (1,0 g) foi reagido com o produto do Exemplo 16, item (a), usando o método do Exemplo 16, item (b), substituindo THF por DCM, e apenas agitando por 1 hora. O procedimento de purificação por meio de cromatografia em sílica com metanol a 5% em DCM, 15 proporcionou o composto do subtítulo (1,21 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0,91 - 0,97 (m, 6H), 2,42 - 2,48 (m, 4H), 2,54 - 2,59 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 4H), 4,42 (2x t, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,27 20 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 2H). Duas vezes CH_2 não foi considerado; possivelmente sob o pico de água ou DMSO.

d) Di-trifluoroacetato de 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil)propanamida

25

O produto do item (c) (1,21 g) foi dissolvido em acetona (24 ml) e 2 colheres cheias de peneiras moleculares de 4Å foram adicionadas. A mistura foi resfriada em gelo, foi adicionado HCl 4M em dioxano (2,19ml), depois, a
5 mistura foi agitada por 5 minutos e o banho de gelo foi removido. Após 2 horas, HCl 4M em dioxano (2,19ml) e acetona (10ml) foram adicionados e a mistura foi agitada por 2 horas, filtrada e depois evaporada à secura, proporcionando o composto de 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]-N-
10 (2-dietilaminoetil)-N-(2-oxoetil)propanamida (539 mg). Este foi dissolvido em NMP (3 mL) e adicionado a uma solução de cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (396 mg) em NMP (3mL), seguido da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (1,02 g). Após
15 agitação por 1 hora e meia, a mistura foi resfriada em um banho de gelo e rapidamente resfriada com água e lavada com éter (duas vezes). A fase aquosa foi neutralizada com bicarbonato de sódio e extraída com DCM (cinco vezes), e as soluções orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e
20 evaporadas. O resíduo foi purificado usando HPLC de fase reversa, proporcionando o composto do título na forma de uma goma incolor transparente (36 mg).

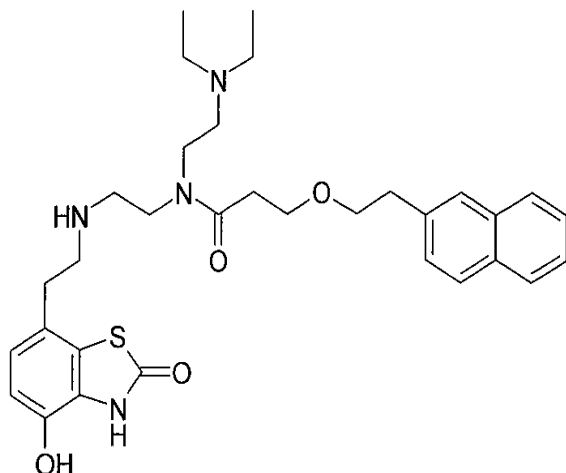
MS: APCI (+ve): 563 (M+1);

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,61 -
25 2,68 (m, 2H), 2,83 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 10H), 3,54 - 3,70 (m, 8H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,84 - 6,88 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,35

- 7,44 (m, 2H), 10,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 11,75 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H).

Exemplo 32

5 ***N*-[2-(Dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-naftil)etóxi]propanamida**



10

a) *terc*-Butil 3-[2-(2-naftil)etóxi]propanoato

2-Naftaleno-etanol (3 g) foi tratado com hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B[®]; 198 uL de uma solução a 40% em metanol). O metanol foi removido por meio
 15 de evaporação e o resíduo tornado azeotrópico com tolueno (duas vezes). Depois, foi adicionado THF (5 mL). A mistura foi resfriada para a temperatura de 0°C e foi lentamente adicionado acrilato de butila (2,45 g). A mistura foi agitada por 4 dias. A maior parte do THF foi removida por
 20 meio de evaporação e o resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna em sílica, eluindo com isoexano,

depois, isoexano:acetato de etila (2:1), proporcionando o composto do subtítulo (4,96 g).

^1H NMR (299,947 MHz, DMSO) δ 1,35 (s, 9H), 2,41 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,80-7,87 (m, 3H).

b) Ácido 3-[2-(2-naftil)etóxi]propanóico

O composto de terc-butil 3-[2-(2-naftil)etóxi]propanoato (Exemplo 32a) (4,96 g) foi dissolvido em DCM (25 ml), e ácido trifluoroacético (25,5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo tomado em éter. O éter foi lavado com uma solução saturada de bicarbonato (três vezes) e a camada aquosa foi acidificada com HCl 2N, depois, extraída com éter (três vezes), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada, proporcionando o composto do subtítulo (3,66g).

^1H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 2,45 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H).

c) N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2,2-dimetóxi)etil)-3-[2-(2-naftil)etóxi]propanamida

Cloreto de oxalila (1,04 g) foi adicionado em gotas a uma solução de ácido 3-[2-(2-naftil)etóxi]propanóico (Exemplo 32b), (1 g), em diclorometano (10 ml). Dimetilformamida (1 gota) foi adicionada e a agitação continuou à temperatura ambiente

4.1.1
C-2

por 30 minutos. A mistura foi depois concentrada, tornada azeotrópica com tolueno, novamente dissolvida em diclorometano (5 mL) e adicionada em gotas a uma solução de *N'*-(2,2-dimetoxietil)-*N,N*-dietiletano-1,2-diamina (0,835 g) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 g) em diclorometano (5 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi lavada com uma solução saturada bicarbonato de sódio (1 x 20 ml), água (1 x 20 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada, proporcionando o composto do subtítulo (1,67 g).

m/e 431 ($M+H^+$)

1H NMR (299,947 MHz, DMSO) δ 0,89 (t, 3H), 0,93 (t, 3H), 2,37-2,46 (m, 6H), 2,57 (q, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,27-3,39 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,62-3,71 (m, 4H), 4,41 (tt, 1H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,81-7,87 (m, 3H).

d) *N*-[2-(Dietilamino)etil]-3-[2-(2-naftil)etóxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida

O composto de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(2-naftil)etóxi]propanamida (Exemplo 32c) (0,5g) foi dissolvido em HCl 4M em dioxano (5,8 mL) e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura reacional foi derramada em uma solução saturada de bicarbonato de sódio (100 mL), que foi depois extraída com DCM (quatro vezes). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre

sulfato de sódio, filtradas e evaporadas, proporcionando o composto do subtítulo (458 mg).

m/e 385 (M+H⁺)

¹H NMR (299,947 MHz, DMSO) δ 0,84-0,96 (m, 6H), 2,38-2,47
5 (m, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,19-3,34 (m, 2H),
3,38 (t, 2H), 3,60-3,72 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,73
(s, 1H), 7,81-7,87 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

**e) N-[2-(Dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-
10 diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-
naftil)etóxi]propanamida**

Cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidróxi-1,3-
benzotiazol-2(3H)-ona (176 mg) foi dissolvido em NMP (2 mL)
para proporcionar uma solução amarela transparente.
15 Hidróxido de sódio (27 mg) foi dissolvido em metanol (0,6
ml), e adicionado em uma porção à solução amarela, a qual
se tornou de cor laranja brilhante. Depois, o composto de
N-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(2-naftil)etóxi]-N-(2-
oxoetil)propanamida (Exemplo 32d) (458 mg) foi dissolvido
20 em DCM (1 mL) e adicionado em gotas. A mistura foi deixada
agitar por 1 hora. Em seguida, foi adicionado em frações
triacetoxiboroidreto de sódio (303 mg) e mistura foi
agitada por 45 minutos. Água (10 mL) foi adicionada,
seguido de DCM, e as camadas foram separadas. A camada
25 aquosa foi extraída com DCM (três vezes). A camada aquosa
resultante foi entendida como contendo o desejado material,
assim, foi misturada com etanol, depois, evaporada à
secura, novamente dissolvida na mistura de metanol e água e

introduzida em um cartucho previamente lavado SCX. O cartucho foi lavado com metanol:água (1:1), depois metanol, em seguida, eluído com amônia metanólica 0,07N, proporcionando um filme amarelo (178mg). Este foi
5 dissolvido em etanol, foi adicionado HBr aquoso (100 ul) e a solução foi deixada em repouso por 30 minutos. Os solventes foram removidos a vácuo, proporcionando um sólido amarelo, que foi tornado azeotrópico com etanol (três vezes). Em seguida, foi adicionado etanol e a mistura foi
10 sonicada, proporcionando uma suspensão amarela clara. O sólido foi coletado através de filtração e lavado com etanol, de modo a proporcionar o composto do título (141 mg).

m/e 579,3 ($M+H^+$)

15 1H NMR (399,826 MHz, DMSO, 90°C) δ 1,19-1,23 (m, 6H), 2,67 (q, 2H), 2,85 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,13-3,17 (m, 8H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,36 (d, 1H), 10,07 (d,
20 1H), 11,74 (d, 1H).

ENSAIOS BIOLÓGICOS

Produção de cAMP Adrenérgico mediado por β_2

Preparação da Célula

25 Células H292 foram cultivadas em um meio RPMI (Roswell Park Memorial Institute), contendo FBS (soro fetal bovino) a 10% (volume/volume) e L-glutamina 2 mM. As células foram cultivadas em frascos de 225 cm², contendo 25

mL do meio em uma incubadora umidificada a uma temperatura de 37°C, numa atmosfera de CO₂ a 5%. As células foram colhidas do frasco e submetidas a uma quantidade de 1 a 10 diluições, uma vez por semana.

5 Método Experimental

O meio dos frascos contendo as células H292 foi removido, lavado com 10 mL de PBS (solução salina tamponada de fosfato) e substituído por 10 mL de uma solução de descarte de célula Accutase™. Os frascos foram incubados por 15 minutos em uma incubadora umidificada a uma temperatura de 37°C, sob uma atmosfera de CO₂ a 5%. A suspensão das células foi contada e as células foram novamente suspensas em um meio RPMI (contendo FBS a 10% (vol/vol) e L-glutamina 2mM), numa densidade de 0,05 x 10⁶ células por mL. Em seguida, 5000 células em 100 µL foram adicionadas a cada poço de uma placa de 96 poços tratada com cultura de tecido e as células foram incubadas durante a noite em uma incubadora umidificada a uma temperatura de 37°C, sob uma atmosfera de CO₂ a 5%. O meio de cultura foi removido, as células lavadas duas vezes com 100 µL de tampão de ensaio, depois, substituído por 50 µL do tampão de ensaio. As células foram deixadas descansar à temperatura ambiente por 20 minutos e, após esse tempo, foram adicionados 25 µL de rolipram (1,2 mM, feito em um tampão de ensaio contendo sulfóxido de dimetila a 2,4% (vol/vol)). As células foram incubadas com rolipram por 10 minutos e, após esse tempo, os compostos de teste (feitos como estoques concentrados (quatro vezes) no tampão de

ensaio contendo sulfóxido de dimetila a 2,4% (vol/vol)) foram adicionados e as células foram incubadas por 10 minutos à temperatura ambiente. A concentração final do rolipram no ensaio foi de 300 μ M e a concentração final do veículo de sulfóxido de dimetila foi de 1,6% (vol/vol). A reação foi interrompida pela remoção dos sobrenadantes, lavando uma vez com 100 μ L do tampão de ensaio e substituindo por 50 μ L de tampão de lise. A monocamada da célula foi congelada a uma temperatura de -80°C durante 30 minutos (ou durante a noite).

Deteção de cAMP por AlphaScreen™

A concentração de cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate - Monofosfato de Adenosina Cíclica) no lisado das células foi determinada usando a metodologia AlphaScreen™. A placa de célula congelada foi descongelada por 20 minutos sobre um dispositivo agitador de placas, depois, 10 μ L do lisado celular foram transferidos para uma placa branca de 96 poços. Em seguida, 40 μ L de pérolas de detecção misturadas de AlphaScreen™ (contendo iguais volumes de pérolas doadoras, previamente incubadas com cAMP biotinilada no escuro durante 30 minutos, e pérolas aceitadoras), foram adicionadas a cada poço e a placa foi incubada à temperatura ambiente por 10 horas no escuro. O sinal de AlphaScreen™ foi medido usando um espectrofotômetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) com os ajustes recomendados pelo fabricante. As concentrações de cAMP foram determinadas mediante referência a uma curva de calibração determinada no mesmo experimento, usando

concentrações de cAMP padrões (feitas em um tampão de lise em uma placa tratada com cultura de tecido de 96 poços e congelada/descongelada junto com as amostras de teste), detectadas usando o mesmo protocolo. Curvas de resposta à
5 concentração para os agonistas foram construídas para determinar o pEC_{50} e a Atividade Intrínseca. A atividade intrínseca foi expressa como uma fração relativa à atividade máxima determinada para o formoterol em cada experimento. Os resultados obtidos para uma seleção
10 representativa dos compostos dos Exemplos são mostrados na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1

Composto	pEC_{50}	Atividade Intrínseca
Exemplo 1	7,2	0,7
Exemplo 5	7,9	0,8
Exemplo 8	8,9	0,7
Exemplo 10	8,3	0,6
Exemplo 12	7,8	0,8

15 Produção de cAMP Adrenérgico Alternativo mediado por β_2

Preparação da Célula

Células H292 foram cultivadas em uma incubadora com frascos de 225cm², a uma temperatura de 37°C, em uma atmosfera de CO₂ a 5%, em um meio RPMI contendo FBS (soro
20 fetal bovino a 10% (v/v)) e L-glutamina 2 mM.

Método Experimental

Células H292 aderentes foram removidas de frascos de cultura de tecido mediante tratamento com uma solução de descarte de célula Accutase™, durante 15 minutos. Os
5 frascos foram incubados por 15 minutos em uma incubadora umidificada a uma temperatura de 37°C, sob uma atmosfera de CO₂ a 5%. As células descartadas foram novamente suspensas em um meio RPMI (contendo FBS a 10% (vol/vol) e L-glutamina 2 mM), numa densidade de 0,05 x 10⁶ células por mL. Em
10 seguida, 5000 células em 100 µL foram adicionadas a cada poço de uma placa de 96 poços tratada com cultura de tecido e as células foram incubadas durante a noite em uma incubadora umidificada a uma temperatura de 37°C, sob uma atmosfera de CO₂ a 5%. O meio de cultura foi removido e as
15 células foram lavadas duas vezes com 100 µL de tampão de ensaio, depois, substituído por 50 µL do tampão de ensaio (solução de HBSS contendo HEPES 10 mM, pH 7,4 e glicose 5 mM). As células foram deixadas descansar à temperatura ambiente por 20 minutos e, após esse tempo, foram
20 adicionados 25 µL de rolipram (1,2 mM, feito em um tampão de ensaio contendo sulfóxido de dimetila a 2,4% (vol/vol)). As células foram incubadas com rolipram por 10 minutos e, após esse tempo, os compostos de teste foram adicionados e as células foram incubadas por 60 minutos à temperatura
25 ambiente. A concentração final do rolipram no ensaio foi de 300 µM e a concentração final do veículo de sulfóxido de dimetila foi de 1,6% (vol/vol). A reação foi interrompida pela remoção dos sobrenadantes, lavando uma vez com 100 µL

do tampão de ensaio e substituindo por 50 µL de tampão de lise. A monocamada da célula foi congelada a uma temperatura de -80°C durante 30 minutos (ou durante a noite).

5 Deteccção de cAMP por AlphaScreen™

A concentração de cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate - Monofosfato de Adenosina Cíclica) no lisado das células foi determinada usando a metodologia AlphaScreen™. A placa de célula congelada foi descongelada por 20 minutos sobre um dispositivo agitador de placas, depois, 10 µL do lisado celular foram transferidos para uma placa branca de 96 poços. Em seguida, 40 µL de pérolas de detecção misturadas de AlphaScreen™, previamente incubadas com cAMP biotinilada, foram adicionadas a cada poço e a placa foi incubada à temperatura ambiente por 10 horas no escuro. O sinal de AlphaScreen™ foi medido usando um espectrofotômetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) com os ajustes recomendados pelo fabricante. As concentrações de cAMP foram determinadas mediante referência a uma curva de calibração determinada no mesmo experimento, usando concentrações de cAMP padrões. Curvas de resposta à concentração para os agonistas foram construídas e os dados foram adaptados para uma equação logística de quatro parâmetros, para determinar o pEC₅₀ e a Atividade Intrínseca. A atividade intrínseca foi expressa como uma fração relativa à atividade máxima determinada para o formoterol em cada experimento. Os resultados obtidos para os compostos da invenção são mostrados na Tabela 2.

Ensaaios de Seletividade

α_1 Adrenérgico

Preparação da Membrana

As membranas foram preparadas a partir de células
5 293 embriônicas de rins humanos (HEK293) que expressam o
receptor recombinante humano α_1 . As células foram diluídas
no tampão do ensaio (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, gelatina 0,1%,
pH 7,4), para prover uma concentração final de membranas
que proporcionou uma abertura transparente entre a ligação
10 específica máxima e mínima.

Método Experimental

Os ensaios foram realizados em placas de
polipropileno de 96 poços, de base de formato em U. 10 μ L
de [3 H]-prazosina (concentração final de 0,3 nM) e 10 μ L do
15 composto de teste (10x a concentração final) foram
adicionados a cada poço de teste. Para cada placa de ensaio
foram obtidas 8 réplicas para a ligação de [3 H]-prazosina,
na presença de 10 μ L de um veículo (DMSO a 10% (v/v) no
tampão de ensaio; definindo a ligação máxima) ou 10 μ L de
20 BMY7378 (concentração final de 10 μ M; definindo a ligação
não-específica ("Non-Specific Binding" (NSB)). As membranas
foram depois adicionadas para se obter um volume final de
100 μ L. As placas foram incubadas por 2 horas à temperatura
ambiente e depois filtradas sobre placas de filtração GF/B
25 revestidas com PEI, previamente embebidas por 1 hora no
tampão de ensaio usando um coletor de célula Tomtec de
placa de 96 poços. Cinco lavagens com 250 μ L de tampão de
lavagem (HEPES 50mM, EDTA 1mM, pH 7,4) foram realizadas a

uma temperatura de 4°C para remover a radioatividade não-ligada. As placas foram secas, depois, seladas a partir da parte subjacente, usando seladores de placas Packard e MicroScint-0 (50 µL) foi adicionado a cada poço. As placas
5 foram seladas (TopSeal A) e a radioatividade ligada ao filtro foi medida com um contador de cintilação (TopCount, Packard BioScience) usando um protocolo de contagem de 3 minutos.

A ligação específica (B_0) foi determinada
10 mediante subtração da NSB média da ligação máxima média. Os valores da NSB foram também subtraídos dos valores de todos os outros poços. Esses dados foram expressos como percentagem de B_0 . Curvas de concentração-efeito dos compostos (inibição da ligação da [^3H]-prazosina) foram
15 determinadas usando diluições em série, tipicamente, na faixa de 0,1 nM a 10 µM. Os dados foram adaptados para uma equação logística de quatro parâmetros, para determinar a concentração do composto, a qual foi expressa como pIC_{50} (concentração molar de log negativo induzindo uma inibição
20 de 50% da ligação da [^3H]-prazosina). Os resultados são mostrados na Tabela 2, abaixo.

β_1 Adrenérgico

Preparação da Membrana

As membranas contendo receptores β_1 adrenérgicos
25 Recombinantes humanos foram obtidas da Euroscreen. Estas foram diluídas no tampão do ensaio (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, gelatina 0,1%, pH 7,4), para prover uma concentração final de membranas que proporcionou uma

abertura transparente entre a ligação específica máxima e mínima.

Método Experimental

Os ensaios foram realizados em placas de polipropileno de 96 poços, de base de formato em U. 10 µL de [¹²⁵I]-Iodocianopindolol (concentração final de 0,036 nM) e 10 µL do composto de teste (10x a concentração final) foram adicionados a cada poço de teste. Para cada placa de ensaio foram obtidas 8 réplicas para a ligação de [¹²⁵I]-Iodocianopindolol, na presença de 10 µL de um veículo (DMSO a 10% (v/v) no tampão de ensaio; definindo a ligação máxima) ou 10µL de Propranolol (concentração final de 10 µM; definindo a ligação não-específica (NSB)). As membranas foram depois adicionadas para se obter um volume final de 100 µL. As placas foram incubadas por 2 horas à temperatura ambiente e depois filtradas sobre placas de filtração GF/B revestidas com PEI, previamente embebidas por 1 hora no tampão de ensaio usando um coletor de célula Tomtec de placa de 96 poços. Cinco lavagens com 250 µL de tampão de lavagem (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120 mM, pH 7,4) foram realizadas a uma temperatura de 4°C para remover a radioatividade não-ligada. As placas foram secas, depois, seladas a partir da parte subjacente, usando seladores de placas Packard e MicroScint-O (50 µL) foi adicionado a cada poço. As placas foram seladas (TopSeal A) e a radioatividade ligada ao filtro foi medida com um contador de cintilação (TopCount, Packard BioScience) usando um protocolo de contagem de 3 minutos.

A ligação específica (B_0) foi determinada mediante subtração da NSB média da ligação máxima média. Os valores da NSB foram também subtraídos dos valores de todos os outros poços. Esses dados foram expressos como
5 percentagem de B_0 . Curvas de concentração-efeito dos compostos (inibição da ligação do [125 I]-Iodocianopindolol) foram determinadas usando diluições em série, tipicamente, na faixa de 0,1 nM a 10 μ M. Os dados foram adaptados para uma equação logística de quatro parâmetros, para determinar
10 a concentração do composto, a qual foi expressa como pIC_{50} (concentração molar de log negativo induzindo uma inibição de 50% da ligação do [125 I]-Iodocianopindolol). Os resultados são mostrados na Tabela 2, abaixo.

Dopamina D2

15 Preparação da Membrana

As membranas contendo receptores D2s do subtipo de dopamina recombinante humana foram obtidas da Perkin Elmer. Estas foram diluídas no tampão do ensaio (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, gelatina 0,1%, pH 7,4), para
20 prover uma concentração final de membranas que proporcionou uma abertura transparente entre a ligação específica máxima e mínima.

Método Experimental

Os ensaios foram realizados em placas de
25 polipropileno de 96 poços, de base de formato em U. 30 μ L de [3 H]-espiperona (concentração final de 0,16 nM) e 30 μ L do composto de teste (10x a concentração final) foram

adicionados a cada poço de teste. Para cada placa de ensaio foram obtidas 8 réplicas para a ligação de [^3H]-espiperona, na presença de 30 μL de um veículo (DMSO a 10% (v/v) no tampão de ensaio; definindo a ligação máxima) ou 30 μL de Haloperidol (concentração final de 10 μM ; definindo a 5 ligação não-específica (NSB)). As membranas foram depois adicionadas para se obter um volume final de 300 μL . As placas foram incubadas por 2 horas à temperatura ambiente e depois filtradas sobre placas de filtração GF/B revestidas 10 com PEI, previamente embebidas por 1 hora no tampão de ensaio usando um coletor de célula Tomtec de placa de 96 poços. Cinco lavagens com 250 μL de tampão de lavagem (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120 mM, pH 7,4) foram realizadas a uma temperatura de 4°C para remover a 15 radioatividade não-ligada. As placas foram secas, depois, seladas a partir da parte subjacente, usando seladores de placas Packard e MicroScint-O (50 μL) foi adicionado a cada poço. As placas foram seladas (TopSeal A) e a radioatividade ligada ao filtro foi medida com um contador 20 de cintilação (TopCount, Packard BioScience) usando um protocolo de contagem de 3 minutos.

A ligação específica (B_0) foi determinada mediante subtração da NSB média da ligação máxima média. Os valores da NSB foram também subtraídos dos valores de todos 25 os outros poços. Esses dados foram expressos como percentagem de B_0 . Curvas de concentração-efeito dos compostos (inibição da ligação da [^3H]-espiperona) foram determinadas usando diluições em série, tipicamente, na

faixa de 0,1 nM a 10 μ M. Os dados foram adaptados para uma equação logística de quatro parâmetros, para determinar a concentração do composto, a qual foi expressa como pIC₅₀ (concentração molar de log negativo induzindo uma inibição de 50% da ligação da [³H]-espiperona). Os resultados obtidos para uma seleção representativa dos compostos dos Exemplos são mostrados na Tabela 2, abaixo.

Ensaio Relativo ao Ataque

Porquinhos-da-índia da espécie Dunkin-Hartley (entre 200 g e 300 g quando da liberação) foram fornecidos por um designado estabelecimento de procriação. As cobaias foram mortas por deslocamento cervical e a traquéia foi removida. O tecido conectivo aderente foi removido de cada traquéia, cortado em quatro anéis. Os anéis de tecido foram depois fixados a um transdutor isométrico. Os tecidos foram lavados e uma força de 1 g foi aplicada a cada anel. Em todos os experimentos, foi usado um modelo de par de curvas. Uma dose principal de metacolina 1 μ M foi aplicada em todos os tecidos. Os tecidos foram depois lavados (três vezes, um minuto entre as lavagens), a tensão restante de 1 g foi reaplicada e os tecidos foram deixados descansar por 1 hora para neutralização. Os tecidos foram depois contraídos com metacolina 1 μ M e tão logo uma resposta uniforme foi obtida, foi construída uma curva de resposta de concentração cumulativa à isoprenalina (10^{-9} M - 10^{-5} M). Os tecidos foram depois lavados (três vezes, um minuto entre as lavagens), e deixados descansar por 1 hora. Ao final do período de descanso, os tecidos foram contraídos

com metacolina 1 μM e uma concentração $p[A]_{50}$ do composto de teste foi adicionada. Uma vez o tecido tenha alcançado um máximo de relaxamento, foi adicionada uma concentração de 30 x $p[A]_{50}$ do composto de teste. Tão logo a resposta do
5 tecido tenha alcançado um plateau, 10 μM de sotalol foram adicionados ao banho para confirmar que o relaxamento foi mediado por β_2 .

Os dados foram coletados usando o software ADInstruments chart4forwindows, que mediu a máxima tensão
10 gerada em cada concentração do agonista.

Para cada concentração da curva de concentração cumulativa de isoprenalina, a resposta foi calculada como % de relaxamento da contração induzida por metacolina. Uma curva foi plotada do $\log_{10}[\text{agonista}]$ (M) versus percentagem
15 de inibição da contração induzida pelo composto de metacolina. Estes dados foram depois adaptados para encaixe em uma curva de regressão não-linear. Para cada experimento, os dados da curva $E/[A]$ foram adaptados usando uma função logística de 4 parâmetros da forma:

20

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

onde E e [A] representam o efeito farmacológico (% de relaxamento) e concentração do agonista, respectivamente;
25 α , β , $[A]_{50}$ e m representam a linha básica assintótica dos parâmetros de localização e de inclinação, respectivamente. O $p[A]_{50}$ e IA de cada curva de isoprenalina foi determinado a partir dessa adaptação, para determinar se o tecido foi

viável para gerar um tempo de ataque para os compostos de teste.

Para cada concentração $p[A]_{50}$ do composto de teste, a resposta foi calculada como % de relaxamento da 5 contração induzida pelo composto de metacolina. Os resultados foram plotados como % de relaxamento contra tempo, e o tempo levado para se obter um valor de 90% de relaxamento foi calculado e registrado.

A adição de uma concentração de $30 \times p[A]_{50}$ 10 possibilitou a determinação do máximo efeito do composto dentro do tecido individual. Conseqüentemente, o % de máximo efeito do composto na concentração de $p[A]_{50}$ foi calculado e registrado.

Os resultados obtidos para uma seleção 15 representativa dos compostos dos Exemplos são mostrados na Tabela 2, abaixo.

Testes Farmacocinéticos em Ratos

Uma solução de dosagem do composto de teste foi preparada usando um adequado veículo de dosagem. A 20 concentração do composto na solução de dosagem foi testada mediante diluição de uma fração em uma concentração nominal de 50 $\mu\text{g/mL}$ e calibração contra injeções duplicadas de uma solução padrão e um padrão de QC nessa concentração. Os compostos foram administrados pela via intravenosa, como 25 uma porção de medicamento em uma veia da cauda, para grupos de ratos de peso de 250g - 350g (aproximadamente, 1 mL/kg). Para a dosagem oral, um grupo separado de 2 ou 3 animais foi dosado por meio de gavagem oral (3 mL/kg). As doses

liberadas foram estimadas por meio de perda de peso. A alimentação, normalmente, não foi retirada dos animais antes da dosagem, embora esse efeito tenha sido pesquisado, em caso de necessidade.

5 Amostras de sangue (0,25ml) foram tomadas em seringas de 1 mL da veia da cauda, transferidas para tubos contendo EDTA e o plasma foi preparado por meio de centrifugação (5 minutos a 13.000 rpm) logo após a coleta da amostra, antes do armazenamento à temperatura de -20°C.

10 Os tempos típicos de amostragem foram de 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (minutos) ou até o terminal tempo $t_{1/2}$ ser precisamente descrito.

A concentração do(s) analisado(s) foi determinada no plasma através de espectrometria quantitativa de massa.

15 Soluções de estoque padrões e de controle de qualidade foram preparadas em uma concentração de 1mg/mL, em metanol. Uma variedade de soluções estoque padrões e de controle de qualidade (QC) produzida por diluição em série foi adicionada para controlar o plasma dos ratos (50µl). A

20 variedade de concentrações cobriu a faixa de níveis do analisado presente nas amostras de rato. Padrões, QCs e amostras submetidas à extração por líquido, usaram 50µl de solvente orgânico e 100 µl de solvente orgânico contendo um padrão interno, escolhido para se parecer de modo próximo

25 ao analisado. As amostras foram depois misturadas mediante inversão repetida, armazenadas à temperatura de -20°C durante pelo menos 1 hora, e centrifugadas a 3500 rpm em uma centrífuga durante 20 minutos. Frações (120 µl) de cada

amostra foram transferidas para análise usando os métodos de LC-MSMS. Amostras padrões e de controle de qualidade que cobriram a faixa de concentrações encontradas nas amostras de teste se situaram dentro de 25% da concentração nominal.

5 A análise dos dados farmacocinéticos foi obtida usando o programa WinNonlin. Uma análise padrão não-compartimental foi usada para estimar parâmetros, tais como, T_{max} , C_{max} , λ_z , $t_{1/2_lambda_z}$, $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{INF}(\text{observado})$, $CI(\text{observado})$ e $V_{ss}(\text{observado})$.

10 Os resultados obtidos para o $t_{1/2}$ para uma seleção representativa de compostos dos Exemplos são mostrados na Tabela 2, abaixo.

Tabela 2

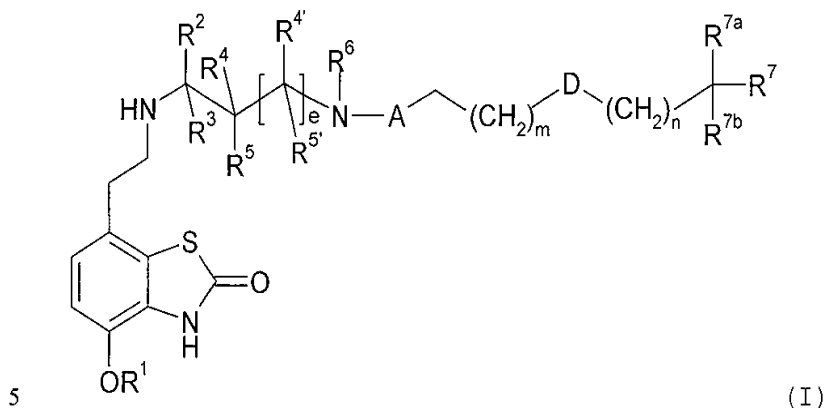
Exemplo No.	β_2 pEC50	Atividade Intríns. β_2	α_1 liga pIC50	β_1 liga pIC50	D2 liga pIC50
10	8,1	0,7			
12	8,1	0,8		5	5
13	7,2	0,5			
14	8,1	1		5	5
15	8,2	0,8	6,6	5	6,1
17	7,6	0,9	6,1		
18	8,3	0,7	6,1	5	5,6
19	7,9	0,8			
20	8	0,6	6,4	5	5,8
21	7,1	0,6			
22	8,1	0,8	5,9	5	5,3

24	7	0,9			
25	7,2	0,8			
26	7,8	0,6	5,5	6	5,9
27	7,5	0,6	6	5	5,5
28	8,5	0,6	5,9	6	6
29	8,2	0,8	5,9	5	6,6
31	7,7	0,9	6,6	5	5,3
32	8	0,5	6,2	5	6,1

Deve ser observado que os quadros vazios na Tabela 2 acima, indicam que não existe ainda nenhum dado disponível para a atividade daquele Exemplo na tela.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que:

- R¹ representa hidrogênio;
- cada um de R², R³, R⁴, R⁵, R⁴' e R⁵', independentemente, representam hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- 10 - "e" é 0 ou 1;
- A representa CH₂, C(O) ou S(O)₂;
- D representa oxigênio, enxofre ou NR⁸;
- m é um inteiro de 0 a 3;
- n é um inteiro de 0 a 3;
- 15 - R⁶ representa um grupo -(X)ₚ-Y-(Z)ₑ-R¹⁰;
- X e Z, cada qual independentemente, representa um grupo C₁-C₆ alquilenos, opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, amino (NH₂), (di)-C₁-C₆ alquilamino, (di)-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, C₁-C₆ alquilcarbonilamino,
- 20 sulfonamido (-SO₂NH₂) ou (di)-C₁-C₆ alquilaminossulfonila;
- p e q, cada qual independentemente, representa 0 ou 1;

- Y representa uma ligação, oxigênio, enxofre, CH₂, C(O) ou NR⁹; desde que quando p for 0, Y não seja enxofre;
- R^{7a} e R^{7b} são, independentemente, hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- 5 - R⁸ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- R⁹ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- R¹⁰ representa hidrogênio, ou um sistema de anel saturado ou insaturado, de 3 a 10 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado
- 10 de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel sendo opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, ciano, carboxila, hidroxila, nitro, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcóxicarbonila ou um sistema
- 15 de anel monocíclico saturado ou insaturado de 4 a 7 membros, opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anel monocíclico em si sendo
- opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila,
- 20 hidroxila, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ ou C₁-C₆ alcóxi;
- R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ e R²³, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- R¹⁵, R¹⁷ e R²², cada qual independentemente, representa C₁-C₆ alquila;
- 25 - r é 0, 1 ou 2;
- R⁷ representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático, de 5 a 14 membros, o qual é opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, hidroxila,

- carboxila, C₁-C₆ alquila (opcionalmente substituído por -NR²⁴R²⁵), C₁-C₆ alcóxi (opcionalmente substituído por -NR²⁶R²⁷), C₁-C₆ alcoxycarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ alquilssulfonilamino, 5 fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀-C₆ alquil-R³⁴, ou fenila ou um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros (cada um dos quais sendo opcionalmente substituído por halogênio, trifluorometila, hidroxila, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou -NR³⁵R³⁶);
- 10 - R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ e R²⁹, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
- R³⁰ representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, fenil-C₀-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquilen-NR³¹R³²;
- qualquer de R³¹ e R³², cada qual independentemente, 15 representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila, ou R³¹ e R³² juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio;
- 20 - R³³ representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, fenil-C₀-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquilen-NR³⁷R³⁸;
- R³⁴ representa um anel saturado, contendo nitrogênio, de 5 ou 6 membros;
- R³⁵ e R³⁶, cada qual independentemente, representa 25 hidrogênio ou C₁-C₆ alquila; e
- qualquer de R³⁷ e R³⁸, cada qual independentemente, representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila, ou R³⁷ e R³⁸ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual se encontram fixados

formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros, opcionalmente compreendendo um adicional heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio e oxigênio; com a condição de que R^6 não represente hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquila não-substituído; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, conforme reivindicado na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e, se presentes, $R^{4'}$ e $R^{5'}$, representam hidrogênio.

3. Composto, conforme reivindicado nas reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que "e" é 0.

4. Composto, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que A é C(O).

5. Composto, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que A é CH_2 .

6. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que D é oxigênio.

7. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que m é 1.

8. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que n é 1.

9. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que R^6 representa $-X-Y-R^{10}$.

10. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que R^6 representa $-X-Y-Z-R^{10}$.

11. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que X representa um grupo C_1-C_3 alquilenos.

10 12. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que Y é uma ligação, oxigênio, CH_2 ou NR^9 .

13. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de
15 que Y é NR^9 .

14. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações 1 a 8, ou 10 a 13, **caracterizado** pelo fato de que Z representa um grupo C_1-C_2 alquilenos.

15. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de
20 que R^9 representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

16. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que R^{10} representa hidrogênio.

25 17. Composto, conforme reivindicado em quaisquer reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que R^6 é $(CH_2)_q R^{10a}$, onde q é 0, 1, 2 ou 3; R^{10a} é fenila, piridila, $NR^{9a}R^{9b}$ ou piperidinila (opcionalmente N-substituído por

C(O)O(C₁₋₆alquila)); e R^{9a} e R^{9b} representam, independentemente, C₁₋₄ alquila.

18. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de
5 que R^{7a} e R^{7b} representam, independentemente, hidrogênio, metila ou etila.

19. Composto, conforme reivindicado em quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de
que R⁷ é um sistema de anel aromático ou heteroaromático de
10 5 a 10 membros, opcionalmente substituído por nenhum, um ou mais substituintes independentemente selecionados de
halogênio, trifluorometila, hidroxila, carboxila, C₁-C₄
alquila (opcionalmente substituído por -NR²⁴R²⁵), C₁-C₄
alcóxi (opcionalmente substituído por -NR²⁶R²⁷), C₁-C₄
15 alcóxicarbonila, -NR²⁸R²⁹, C₁-C₄ alquilcarbonilamino, C₁-C₄
alquilssulfonilamino, fenilssulfonilamino, -C(O)NHR³⁰,
-SO₂NHR³³, C₆-C₄ alquil-R³⁴, fenila e um anel heteroaromático
de 5 a 6 membros; onde R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ e R³³
representam, independentemente, hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;
20 e R³⁴ é um anel saturado de 5 ou 6 membros contendo
nitrogênio.

20. Composto, conforme reivindicado na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato do composto ser um dentre os seguintes:

- 25 - *tert*-butil 4-((2-([2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletóxi)-propanoil]amino)metil)piperidino-1-carboxilato;
- N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-

- etilamino]-etil)-3-fenetilóxi-*N*-piperidin-4-ilmetil-propionamida;
- *N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-*N*-fenetil-3-fenetilóxi-propanamida;
 - 5 - *N*-benzil-*N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil]-3-fenetilóxi-propanamida;
 - *N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-*N*-(3-piridilmetil)-propanamida;
 - *N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-*N*-fenila-propanamida;
 - 10 - *N*-[2-(diethylamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etóxi]propanamida;
 - *N*-(3-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-3-(2-feniletóxi)-*N*-(2-feniletil)-propanamida;
 - 15 - *N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]-etil]-3-fenetilóxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)-propanamida;
 - 3-[2-(4-bromofenil)etóxi]-*N*-[2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetil-propanamida;
 - 20 - *N*-(2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil)-3-fenetilóxi-*N*-piperidin-4-il-propanamida;
 - *N*-[2-(diethylamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida;
 - 25 - 4-hidróxi-7-[2-({2-[3-(2-feniletóxi)propil]-2-feniletil]amino}etil)amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona;
 - *N*-[2-(dimethylamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-

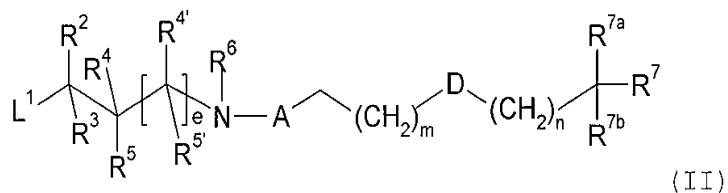
- diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)-3-(2-feniletóxi)propanamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)-3-{2-[2-
- 5 (trifluorometil)fenil]etóxi}propanamida;
- 3-[2-(3-clorofenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}propanamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-
- 10 diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etóxi]propanamida;
- 3-[2-(2,3-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}propanamida;
- 15 - 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etóxi]-N-[2-(dietilamino)-etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etóxi]-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-
- 20 il)etilamino]etil}propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)-propanamida;
- 3-[2-(2,6-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-
- 25 [2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil}propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-

- trifluorometilfenil)etóxi]propanamida;
- 3-[2-(4-clorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]etil}propanamida;
- 5 - 3-[2-(3,4-diclorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-
- 10 metilfenil)etóxi]propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-hidroxifenil)etóxi]propanamida;
- N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-
- 15 diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etóxi]propanamida;
- 3-[2-(2-clorofenil)etóxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida; ou,
- 20 - N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidróxi-2-oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-naftil)etóxi]propanamida,
- ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

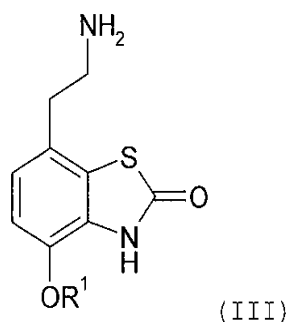
21. Processo para preparação de um composto de

25 fórmula (I), conforme reivindicado na reivindicação 1, o referido processo sendo **caracterizado** pelo fato de compreender:

(a) reagir um composto de fórmula (II):

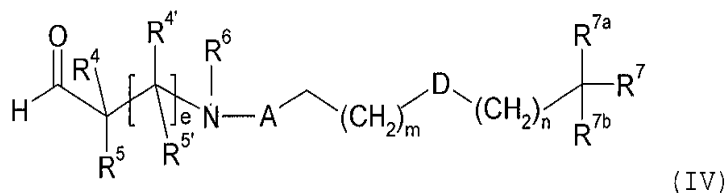


onde L¹ representa um grupo de saída e as outras variáveis
são como definido na fórmula (I), com um composto de
5 fórmula (III) ou um adequado sal do mesmo:

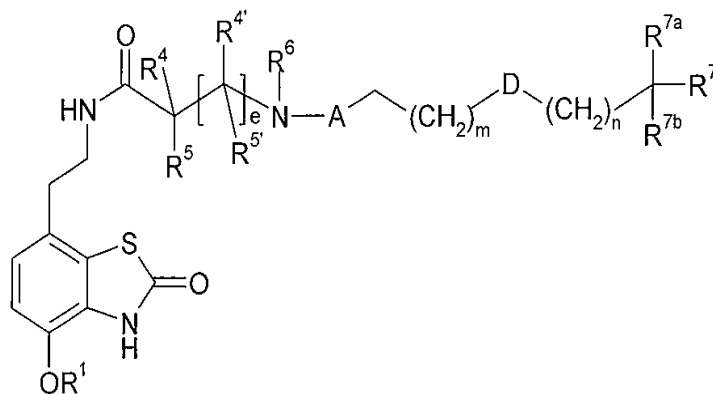


onde R¹ é como definido na fórmula (I), na presença de uma
base;

10 (b) quando R² e R³, cada qual representando hidrogênio,
reagir um composto de fórmula (IV):



onde "e", R⁴, R⁵, R⁴', R⁵', R⁶, R⁷, A, D, m e n são como
15 definido na fórmula (I), com um composto de fórmula (III)
ou um sal adequado do mesmo, conforme definido em (a)
acima, na presença de um adequado agente de redução;
(c) quando R² e R³ cada qual representando hidrogênio,
contatar um composto de fórmula (V):

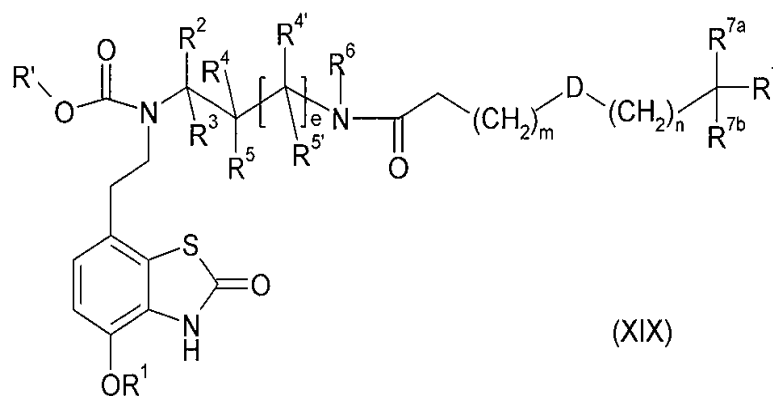


(V)

onde "e", R¹, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, A, D, m e n são como definido na fórmula (I), com um adequado agente de redução;

5 (d) quando A for metileno, contatar um composto de fórmula (I) em que A é carbonila com um agente de redução;

(e) quando A for C(O), e for 0, e R², R³, R⁴ e R⁵ forem todos hidrogênio, desproteger um composto de fórmula (XIX):



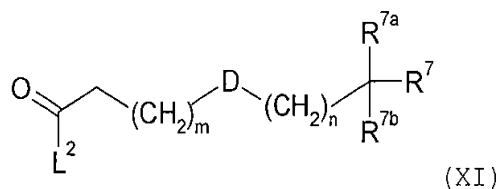
(XIX)

10

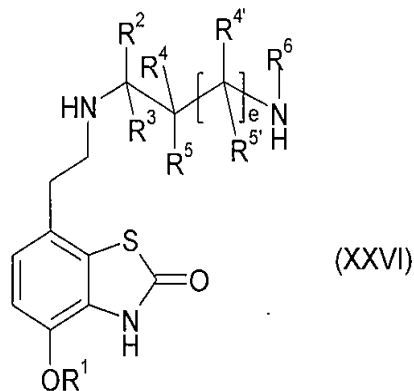
onde R' é alquila ou outra adequada parte de um grupo de proteção; ou

(f) quando A for C(O) e R² e R³ foram ambos alquila, acoplar um composto de fórmula (XI):

15



com um composto de fórmula (XXVI):



- 5 onde L^2 é um grupo de saída sob condições padrões;
e, opcionalmente, após as etapas (a), (b), (c), (d), (e) ou
(f), executar uma ou mais etapas das seguintes:
- converter o composto obtido em um outro composto de
fórmula (I);
 - 10 - formar um sal farmacêuticamente aceitável do composto.

22. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo
fato de compreender um composto de fórmula (I) ou um sal
farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme reivindicado
na reivindicação 1, em associação com um adjuvante,
15 diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis.

23. Composto de fórmula (I) ou um sal
farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme reivindicado
na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o
referido composto é para ser usado em terapias.

24. Uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme reivindicado na reivindicação 1, na fabricação de um medicamento, **caracterizado** pelo fato de que o referido uso se destina ao
5 tratamento de doenças ou condicionamentos doentes humanos, em que a modulação da atividade do adrenoceptor β_2 é benéfica.

25. Uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme reivindicado
10 na reivindicação 1, na fabricação de um medicamento, **caracterizado** pelo fato de que o referido uso se destina ao tratamento de síndrome da aflição respiratória adulta (ARDS), enfisema pulmonar, bronquite, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma ou rinite.

15 26. Método de tratamento ou de redução do risco de uma doença ou condicionamento em que a modulação da atividade do adrenoceptor β_2 é benéfica, cujo método é **caracterizado** por compreender a administração a um paciente com necessidade de tal tratamento, de uma quantidade
20 terapêuticamente efetiva de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, conforme reivindicado na reivindicação 1.

27. Método de tratamento ou de redução do risco de uma doença ou condicionamento inflamatório, cujo método
25 é **caracterizado** por compreender a administração a um paciente com necessidade de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de

fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme reivindicado na reivindicação 1.

28. Método, de acordo com as reivindicações 22 ou 23, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou 5 condicionamento compreende a síndrome da aflição respiratória adulta (ARDS), enfisema pulmonar, bronquite, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma ou rinite.

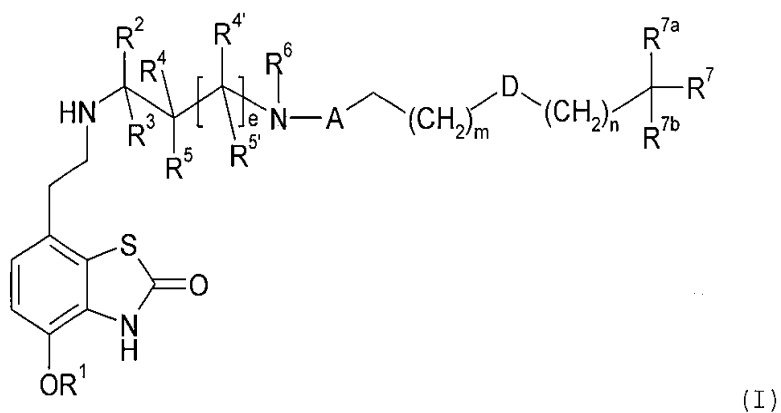
29. Combinação, **caracterizada** pelo fato de 10 compreender um composto de fórmula (I) e um ou mais agentes selecionados da lista que compreende:

- um agonista não-esteróide do receptor de glicocorticóide (receptor GR);
- um inibidor de PDE4;
- 15 - um antagonista do receptor muscarínico;
- um modulador da função do receptor de quimocina; ou
- um inibidor da função da cinase p38.

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA"

A presente invenção proporciona compostos de
5 fórmula (I):



10 onde: e, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁴', R⁵', R⁶, R⁷, R⁷ᵃ, R⁷ᵇ, A, D, m
e n são como definido no relatório descritivo, processos
para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os
mesmos e o uso de tais compostos em terapias.