



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

(21) PI 0716641-9 A2



* B R P I 0 7 1 6 6 4 1 A 2 *

(62) Data de Depósito do Pedido Original:
PI0621691 - 19/12/2006

(22) Data de Depósito: 09/08/2007

(43) Data da Publicação: 15/10/2013
(RPI 2232)

(51) Int.Cl.:

C07D 277/46

C07D 405/12

C07D 417/12

C07D 417/14

C07D 491/04

(54) Título: MODULADORES DE RECEPTOR DE GLICOCORTICÓIDE, E/OU AP-1, E/OU ATIVIDADE DE NF-KB E USO DESTES

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2007 US 11/835,438,
09/08/2006 US 60/836,496

(73) Titular(es): Bristol-Myers Squibb Company

(72) Inventor(es): Arthur M. P. Dowejko, Bin Jiang, Bingwei Vera Yang, David S. Weinstein, Hua Gong, Jingwu Duan, Ping Chen, T. G. Murali Dhar

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007075543 de
09/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/021926de
21/02/2008

(57) Resumo: MÉTODO E APARELHO PARA TRANSMITIR DADOS. Uma implementação fornece um transmissor que separa porções seqüenciais de dados em um primeiro conjunto de dados por intervalos de tempo permitindo um modo de economia de energia (1005). O transmissor transmite as porções seqüenciais de dados separadas por respectivos intervalos de tempo tendo comprimentos configurados para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia entre as porções de dados de recepção seqüencialmente transmitidas do primeiro conjunto de dados (1010). O transmissor separa as porções seqüenciais de dados em um segundo conjunto por intervalos de tempo que não são de comprimento suficiente para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia durante os intervalos de tempo (1015). O segundo conjunto de dados é depois transmitido (1020).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MODULADORES DE RECEPTOR DE GLICOCORTICÓIDE, E/OU AP-1, E/OU ATIVIDADE DE NF- κ B E USO DESTES"**.

Este pedido reivindica um benefício de prioridade do Pedido Provisório U.S. Nº 60/836.496, depositado em 9 de agosto de 2006, a descrição inteira do qual está incorporada aqui por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos não esteróides que são moduladores eficazes do receptor de glicocorticóide, e/ou AP-1, e/ou atividade de NF- κ B e desse modo são úteis no tratamento de doenças tais como doenças associadas inflamatórias ou imunes e a um método para utilizar tais compostos para tratar estas e doenças relacionadas.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Os fatores de transcrição NF- κ B e AP-1 estão envolvidos no regulamento da expressão de vários genes envolvidos na mediação de respostas inflamatórias imunes. NF- κ B regula a transcrição de genes incluindo TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adesão (tal como E-selectina) e quimioquinas (tal como Rantes), entre outros. AP-1 regula a produção de citocinas TNF- α , IL-1, IL-2, bem como, metaloproteases matriz. Terapias de fármaco que alvejam TNF- α , um gene cuja expressão é regulada por ambos NF- κ B e AP-1, mostraram ser altamente eficazes em várias doenças humanas inflamatórias incluindo artrite reumatóide e doença de Crohn. Consequentemente, NF- κ B e AP-1 desempenham papéis fundamentais na iniciação e perpetuação de distúrbios inflamatórios e imunológicos. Veja Baldwin, A.S., *Journal of Clin. Investigation*, 107, 3 (2001); Firestein, G.S. e Manning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999); e Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*, 8, 467 (1997).

Há muitas moléculas sinalizadoras (cinases e fosfatases) a montante de AP-1 e NF- κ B e que são alvos de fármaco terapêutico potenciais. A cinase JNK desempenha um papel essencial na regulação da fosforilação e ativação subsequente de c-jun, uma das subunidades que constituem o complexo AP-1 (fos/c-jun). Compostos que inibem JNK foram mostrados ser

eficazes em modelos animais de doença inflamatória. Veja Manning, A.M. e Davis, R.J., *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003). Uma cinase crítica à ativação de NF- κ B é a I κ B cinase (IKK). Esta cinase desempenha um papel fundamental na fosforilação de I κ B. Logo que I κ B é fosforilada, ela sofre de-

5 gradação levando à liberação de NF- κ B que pode translocar-se no núcleo e ativar a transcrição dos genes descritos acima. Um inibidor de IKK mostrou ser eficaz em modelos animais de doença inflamatória. Veja Burke, J.R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, Set; 6(5), 720-8, (2003).

Além de inibir cascatas sinalizadoras envolvidas na ativação de

10 NF- κ B e AP-1, o receptor de glicocorticóide foi mostrado para inibir a atividade de NF- κ B e AP-1 por meio de interações físicas diretas. O receptor de glicocorticóide (GR) é um membro da família de receptor de hormônio nuclear de fatores de transcrição e um membro da família de hormônio esteróide de fatores de transcrição. Rotulagem de afinidade da proteína de receptor de

15 glicocorticóide permitiu a produção de anticorpos contra o receptor que facilitou a clonagem dos receptores de glicocorticóide. Para resultados em humanos veja Weinberger e outro, *Science*, 228, 740-742 (1985); Weinberger e outro, *Nature*, 318, 670-672 (1986) e para resultados em ratos veja Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781 (1985).

20 Glicocorticóides que interagem com GR foram utilizados durante mais de 50 anos para tratar doenças inflamatórias. Foi mostrado claramente que glicocorticóides mostram sua atividade antiinflamatória por meio da inibição por GR dos fatores de transcrição

NF- κ B e AP-1. Esta inibição é denominada transrepressão. Foi mostrado

25 que o mecanismo primário para inibição destes fatores de transcrição por GR é por meio de uma interação física direta. Esta interação altera o complexo do fator de transcrição e inibe a capacidade de NF- κ B e AP-1 de estimular a transcrição. Veja Jonat, C. e outro, *Cell*, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H.F. e outro, *Cell*, 62, 1205 (1990); Diamond, M.I. e outro, *Science* 249, 1266

30 (1990); e Caldenhoven, E. e outro, *Mol. Endocrinol.*, 9, 401 (1995). Outros mecanismos tal como sequestro de co-ativadores por GR foram da mesma forma propostos. Veja Kamei, Y. e outro, *Cell*, 85, 403 (1996); e Chakravarti,

D. e outro, *Nature*, 383, 99 (1996).

Além de causar a transrepressão, a interação de um glicocorticoide com GR pode fazer GR induzir a transcrição de certos genes. Esta indução de transcrição é denominada transativação. Transativação requer a dimerização de GR e ligação a um elemento de resposta de glicocorticoide (GRE).

Estudos recentes que utilizam um camundongo defeituoso de dimerização de GR transgênico que não podem ligar o DNA mostraram que as atividades de transativação (ligação de DNA) de GR podem ser separadas do efeito transrepressivo (ligação de não DNA) de GR. Estes estudos da mesma forma indicam que muitos efeitos colaterais de terapia de glicocorticoide são devido à capacidade de GR induzir a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo, considerando que, transrepressão que não requer ligação de DNA leva à supressão de inflamação. Veja Reichardt, H.M. e outro, *Cell*, 93, 531 (1998) e Reichardt, H.M., *EMBO J.*, 20, 7168 (2001).

Compostos que modulam atividade de AP-1 e NF- κ B seriam úteis no tratamento de distúrbios e doenças inflamatórias e imunes e distúrbios tais como osteoartrite, artrite reumatóide, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, rejeição ao transplante e doença enxerto vs. hospedeiro.

Da mesma forma, com respeito à série de reação de receptor de glicocorticoide, sabe-se que glicocorticóides são agentes antiinflamatórios potentes. Entretanto, seu uso sistêmico está limitado por efeitos colaterais. Compostos que mantêm a eficácia antiinflamatória de glicocorticóides ao mesmo tempo que minimizando os efeitos colaterais tais como diabetes, osteoporose e glaucoma seriam de grande benefício para um número muito grande de pacientes com doenças inflamatórias.

Adicionalmente com relação ao GR, a técnica está em falta de compostos que antagonizam a transativação. Tais compostos podem ser úteis no tratamento de doenças metabólicas associadas com níveis aumentados de glicocorticoide, tais como diabetes, osteoporose e glaucoma.

Adicionalmente com relação ao GR, a técnica está em falta de

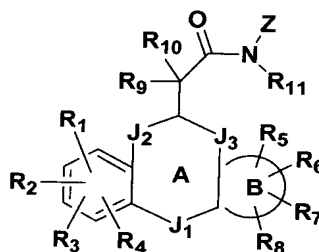
compostos que causam a transativação. Tais compostos podem ser úteis no tratamento de doenças metabólicas associadas com uma deficiência em glicocorticóide. Tais doenças incluem a doença de Addison.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a novos compostos não esteróides que são moduladores eficazes do receptor de glicocorticóide, e/ou AP-1, e/ou atividade de NF- κ B

e desse modo são úteis no tratamento de doenças tais como doenças associadas inflamatórias ou imunes, e/ou obesidade e diabetes, e a um método
10 para utilizar tais compostos para tratar estas e doenças relacionadas.

De acordo com um aspecto da invenção, compostos são fornecidos tendo a estrutura de fórmula I



um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

15 Z é selecionado a partir de heterociclo, heteroarila e ciano;

A é selecionado a partir de um anel carbocíclico de 5 a 8 membros e um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

o anel B é selecionado a partir de uma cicloalquila, cicloalqueni-
la, arila, anel de heterociclo e anel de heteroarila, em que o anel B é fundido
20 ao anel A, e o anel B é opcionalmente substituído por um a quatro grupos
que são os mesmos ou diferentes, e são independentemente selecionado a
partir de R₅, R₆, R₇ e R₈;

J₁, J₂ e J₃ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
independentemente -A₁QA₂-;

25 Q é independentemente a cada ocorrência selecionado a partir

de uma ligação, O, S, S(O) e S(O)₂;

A₁ e A₂ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de uma ligação, C₁₋₃ alquilenos, C₁₋₃ alquilenos substituídos, C₂₋₄ alquenilenos e C₂₋₄ alquenilenos substituídos, contanto que A₁ e A₂ sejam selecionados de forma que o anel A seja um anel carbocíclico de 5 a 8 membros ou um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ e R₈ são os mesmos ou diferentes e em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, nitro, ciano, OR₁₂, -NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₁₂, -CO₂R₁₂, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -OC(=O)NR₁₂R₁₃, $\begin{array}{c} \text{NC(=O)NR}_{12}\text{R}_{13} \\ | \\ \text{R}_d \end{array}$, -OC(=O)R₁₂, -NR₁₂C(=O)R₁₃, -NR₁₂C(O)OR₁₃, -NR₁₂C(S)OR₁₃, S(O)_pR₁₆, NR₁₂SO₂R₁₆, dialquilaminoalcóxi, alcóxi alquiloxialquilóxi, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, heterociclo, arila e heteroarila; e/ou (ii) onde possível, cada qual dentre R₁-R₈ é empregado junto com qualquer um dentre R₁-R₈ localizado em um átomo adjacente para formar um anel fundido; e/ou (iii) onde possível qualquer um dentre R₁-R₈ é empregado junto com qualquer um dentre R₁-R₈ localizado no mesmo átomo para formar um grupo oxo, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

R₉ e R₁₀ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, OR₁₄, NR₁₄R₁₅, C(=O)R₁₄, CO₂R₁₄, C(=O)NR₁₄R₁₅, -O-C(=O)R₁₄, NR₁₄C(=O)R₁₅, NR₁₄C(=O)OR₁₅, NR₁₄C(=S)OR₁₅, S(O)_pR₁₇, NR₁₄SO₂R₁₇, SO₂NR₁₄R₁₅, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila; ou (ii) junto com o átomo ao qual eles são ligados, R₉ e R₁₀ são empregados juntos para formar um grupo carbonila, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

R₁₁ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, C(=O)alquila, CO₂(alquil), SO₂alquila, alcóxi, amino, amino substituído,

arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

- 5 R_{12} , R_{13} , R_{14} e R_{15} , são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo; ou (ii) onde possível R_{12} é empregado junto com R_{13} , e/ou onde possível R_{14} é empregado junto com R_{15} para formar um anel de heteroarila ou heterociclo;

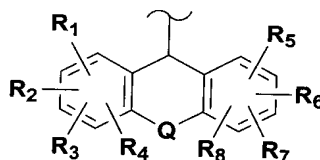
- 10 R_{16} e R_{17} , são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo;

R_d é H, alquila ou arila; e

p é 0, 1 ou 2,

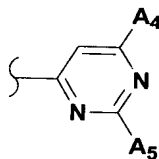
contanto que

- 15 (1) onde a porção tricíclica na composto de fórmula I for



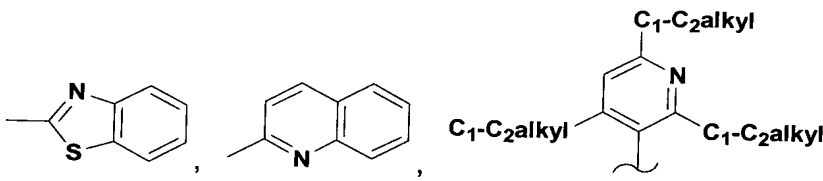
onde Q for O e R_1 a R_8 forem cada qual H, então,

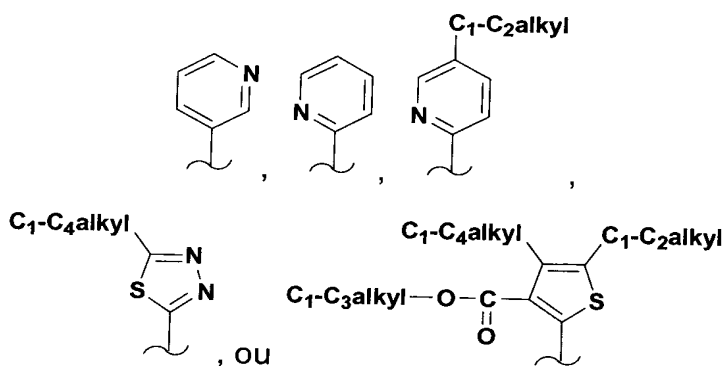
(a) Z seja diferente de



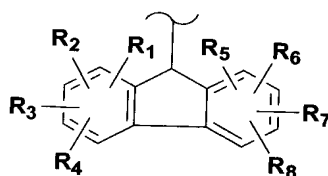
onde A_4 e A_5 forem os mesmos ou diferentes, e forem independentemente H ou C_1 - C_2 alquil-; ou

- 20 (b) Z seja diferente de



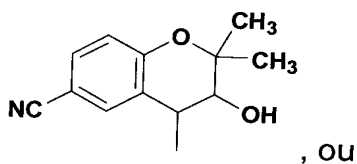


(2) onde a porção tricíclica for

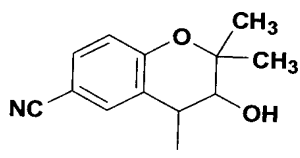


onde R_1 a R_8 forem cada qual H,
então

(a) Z seja diferente de

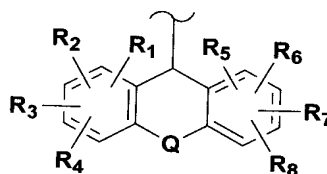


5 (b) onde Z for

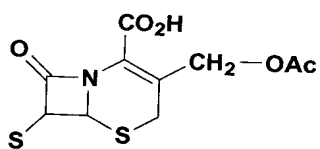


em seguida R_{11} seja diferente de um C_1 - C_2 -alquilenos substituído;

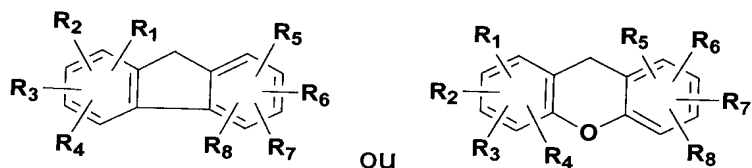
(3) onde a porção tricíclica for



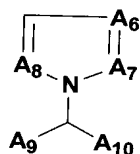
onde Q for S ou SO_2 e R_1 a R_8 forem cada qual H,
então Z seja diferente de



(4) onde a porção tricíclica for



onde R_1 a R_8 forem cada qual H,
então Z seja diferente de



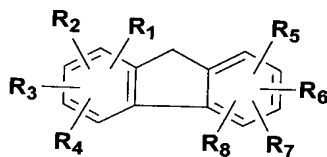
onde A_6 , A_7 e A_8 forem independentemente N ou CH,

5 A_9 for $-(CH_2)_d-A_{11}$ onde d tiver 0 a 4 anos;

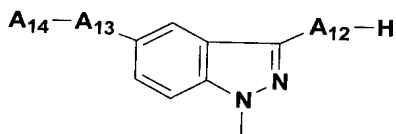
A_{11} for OH, CO_2H , 5-tetrazolila, $-COO(C_1-C_4\text{alquil})n_a$ ou CN^- ;
 n_a for 0 a 4; e

A_{10} for C_4-C_7 alquila de cadeia linear;

(5) onde a porção tricíclica for

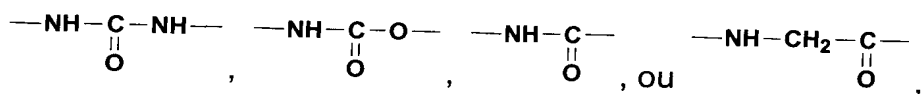


10 então Z seja diferente de



onde A_{12} for O ou S; e

A_{13} for O ou um NH,



em que os últimos 3 grupos são unidos ao anel aromático através do átomo
de N;

15

A_{14} for H,

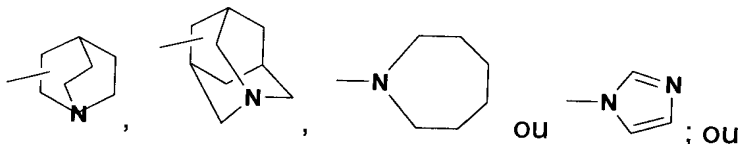
alquila,

C_3 - C_7 cicloalquila,

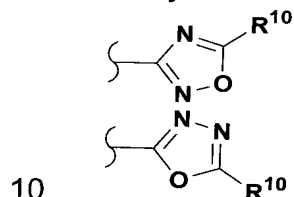
fenila, naftila, antranila ou fluorenila opcionalmente substituída ou

5 um quinolin-2-ilmetóxi ou piridin-ilmetóxi; ou

Z seja diferente de

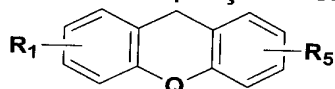


Z seja diferente de



10 onde R_{10} for um sistema de anel azacíclico não aromático ou azabicíclico não aromático;

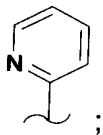
(6) onde a porção tricíclica for



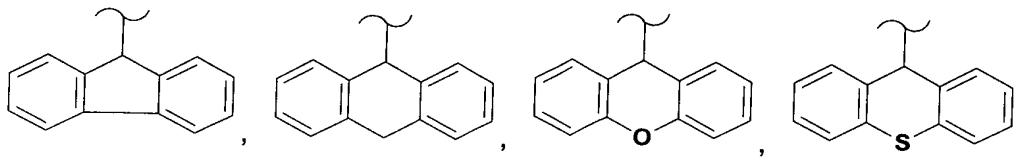
15 Q for -O-, -S-, -C(R_3R_4), -CH₂CH₂, -CH=CH-CH₂, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-(C=O), -(C=O)-CH₂, CH₂CH₂CH₂, -CH=CH-, -O-CH₂, -CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂, -S-CH₂, -CH₂-S,

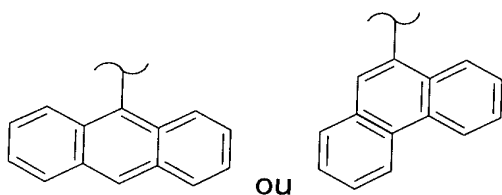
-CH(R_5)CH₂, -CH₂CH(R_5), -(C=O)- ou -(S=O)- em que R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio ou C_{1-7} -alquila; e em que R^5 é C_{1-7} -alquila ou fenila;

20 então Z seja diferente de

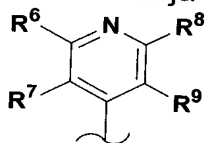


(7) onde a porção tricíclica for





então Z seja diferente de

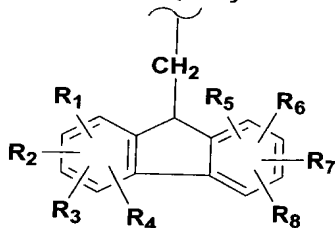


em que:

- 5 R^6 e R^7 são cada qual independentemente selecionados a partir de C_1 - C_6 alquila, halo- C_1 - C_6 alquila contendo 1 a 5 átomos de halogênio, C_1 - C_2 alcóxi- C_1 - C_6 alquila, nitro- C_1 - C_6 alquila, ciano - C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcanoil- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcoxicarbonil- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alquiltio- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcanossulfinil- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcanossulfonila- C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, halo- C_2 - C_6 alquenila contendo 1-5 átomos de halogênio, C_2 - C_6 alquinila, halo- C_2 - C_6 alquinila contendo 1-5 átomos de halogênio, C_3 - C_7 cicloalquila e halogênio; ou

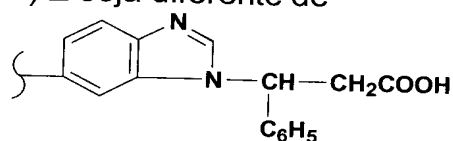
- 10 R^6 e R^7 , empregados juntos, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou insaturado de 5 a 7 membros que pode conter um ou dois heteroátomos selecionados a partir de O e S; e

15 R^8 e R^9 são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila e halogênio;
(8) onde a porção tricíclica for



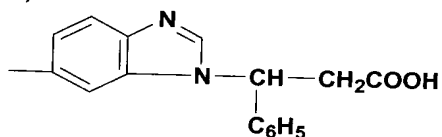
20 em seguida

a) Z seja diferente de



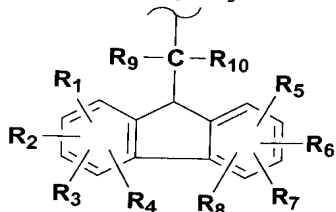
ou um homólogo deste,

b) se Z for



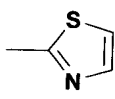
ou um homólogo deste, então R_{11} seja diferente de H; ou

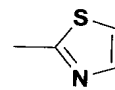
(9) onde a porção tricíclica for



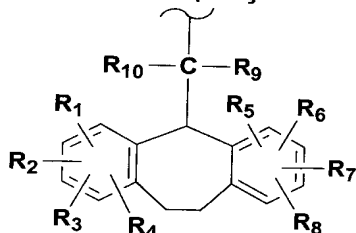
5

então

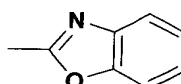
a) Z seja diferente de  substituída ou não substituída, ou

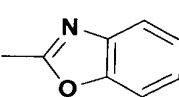
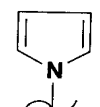
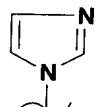
b) onde Z for  substituída ou não substituída, então pelo menos um ou R_9 e R_{10} seja diferente de H e/ou R_{11} seja diferente de H;

10 (10) onde a porção tricíclica for



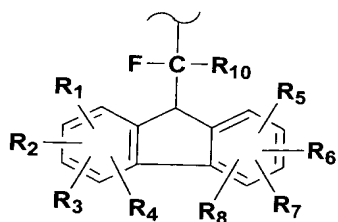
então

a) Z seja diferente de ,

b) onde Z for , , ,  ou , então R_{11} seja diferente de H e/ou pelo menos um dentre R_9 e R_{10} seja diferente de H;

15

(11) onde a porção tricíclica for



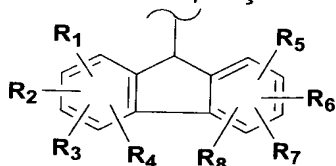
então

a) Z seja diferente de heteroarila ou

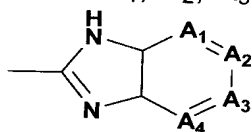
b) onde Z for heteroarila, então R_{11} seja diferente de H e/ou R_{10} seja diferente de H; ou

5

(12) onde a porção tricíclica for

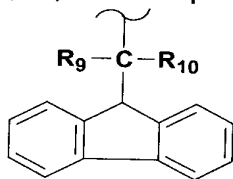


então $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ e R_8 seja diferente de

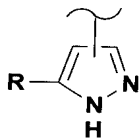


10 em que A_1, A_2, A_3 e A_4 são selecionados de CR_a ou N, onde R_a for H ou um substituinte; ou

(13) onde a porção tricíclica for



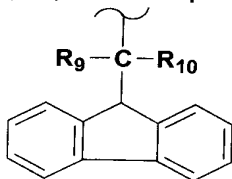
então Z seja diferente de



15

onde R for C_3 - C_6 cicloalquila opcionalmente substituída por C_1 - C_6 alquila ou arilalquila ou um homólogo deste;

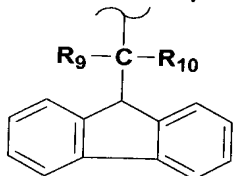
(14) onde a porção tricíclica for



e Z for heteroarila contendo ou heterociclila contendo um átomo de N no anel, então a Z heteroarila ou heterociclila não possa ser substituída com um grupo R'A onde R' é heterocíclico opcionalmente substituído ou fenila e A é $(CH_2)_{0-2}(O)_{0 \text{ ou } 1}$ ou $(CR^3R^4)_{0 \text{ ou } 1}NR^5(CO)_{0 \text{ ou } 1}$ onde $R^3, R^4 = H$ ou $R^3 + R^4$ -

5 imino e $R^5 = H$ ou alquila;

(15) onde a porção tricíclica for

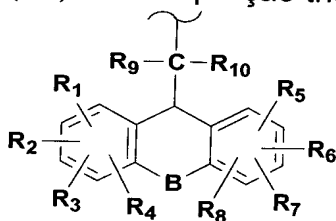


e Z for diferente de um anel heterocíclico de 5-7 membros contendo um N, O e/ou S cujo anel heterocíclico é substituído por $\text{---D---A---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---R}^1$ onde D é 1-
10 ⁴Calquileno, O ou S,

A for um carbocíclico anel de 3 a 7 ou um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo N, O e/ou S e

R^1 for OH, alcóxi ou $NR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} podem ser H ou alquila, cujo Z e/ou da mesma forma, pode ser opcionalmente substituído por
15 1-3 grupo(s) que pode(m) ser C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, halo, trialometa, CN ou NO_2 ; ou

(16) onde a porção tricíclica for



onde B for O ou S, então,

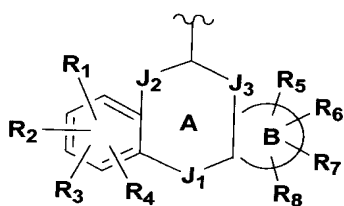
20 a) Z seja diferente de diidrofurila opcionalmente substituída ou diidrotienila opcionalmente substituída,

b) ou se Z for diidrofurila opcionalmente substituída ou diidrotienila opcionalmente substituída, então,

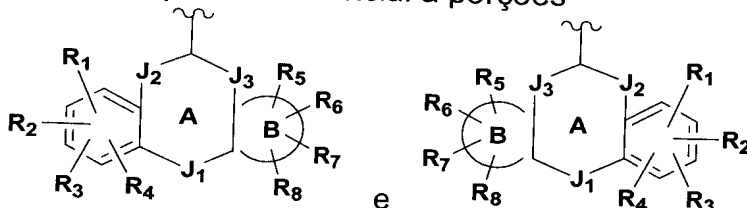
1) pelo menos um dentre R_9 e/ou R_{10} seja diferente de H ou

25 2) R_{11} seja diferente de H ou alquila inferior.

A porção tricíclica



quando aqui utilizada inclui a porções



5 Porções de B preferidas são arila e heteroarila e incluem fenila, piridinila e pirazinila.

Nas porções anteriores, é preferido que

B seja um anel de fenila, piridinila ou pirazinila;

J₁ seja O, S, SO, SO₂, uma ligação, CH₂ ou CH₂CH₂; e

J₂ e J₃ sejam cada qual uma ligação.

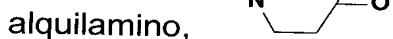
10 Mais preferivelmente, J₁ seja O, S, SO, SO₂ ou uma ligação, especialmente O, S, SO ou SO₂.

Mais preferivelmente B seja piridinila substituída com arila ou arila substituída.

15 Mais preferivelmente R₁, R₂, R₃ sejam cada qual hidrogênio e R₄ seja hidrogênio, CF₃, CH₃O, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, OH, $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}$,

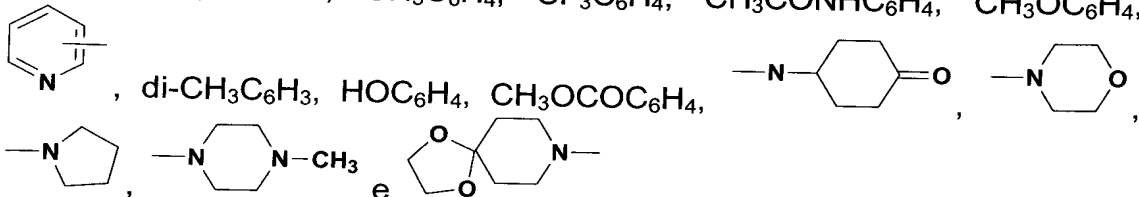
R₅, R₆ e R₇ sejam cada qual hidrogênio e R₈ seja hidrogênio, hidroxila, CF₃, alcóxi, halogênio, dialquilaminoalcóxi, alquiloalquiloalquiloalquilo-

xi, alquilamino, heterociclo, piridila, arilalquilamino, alcoxiarilalquilamino, di-



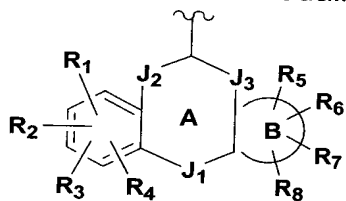
20 alquilamino, , alcoxiarila, arila, trifluorometoxilarila, carboxiarila, haloalquila, dialquilaminoarila, naftila, alquilfenila, CF₃arila, alquilcarbonilaminoarila, dialquilarila, hidroxiarila, alcovicarbonilarila, alquilcarbonilaminoarila, alquilsulfonilaminoarila, arilarila, alquilsulfonilarila, aminoarila, arilalquilo-

25 xiarilcianoarila ou alquilarila. Mais preferivelmente R₅, R₆ e R₇ sejam cada qual hidrogênio; e R₈ seja selecionados a partir de hidrogênio, Cl, (CH₃)₂N(CH₂)₂O, CH₃OCH₂CH₂OCH₂O, benzilamino, metoxibenzilamino, N(CH₃)₂CH₂CH₂O,

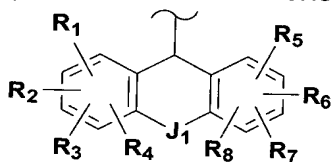
OH, CF₃, CH₃O, dimetilamino, metoxifenila, fenila, CF₃OC₆H₄, CO₂H-C₆H₄, CN-C₆H₄, s-C₄H₉-C₆H₄-C₂H₅O-C₆H₄, s-C₄H₉-C₆H₄, -C₃H₇-C₆H₄, n-C₄H₉-O-C₆H₄, C₂H₅-C₆H₄, t-C₄H₉-C₆H₄, CH₃COC₆H₄, C₆H₅CH₂OC₆H₄, C₆H₅-C₆H₄, C₆H₅-O-C₆H₄, CH₃SC₆H₄, NH₂C₆H₄, CH₃-SO₂-NHC₆H₄, F-C₆H₄, C₆H₅, ClC₆H₄,
 5 -diCH₃amino, naftila, CH₃C₆H₄, CF₃C₆H₄, CH₃CONHC₆H₄, CH₃OC₆H₄,


É preferido que nos compostos de fórmula I da invenção onde Z
 10 é heteroarila ou heterociclo e a heteroarila e/ou heterociclo é fundido a um
 grupo arila, o ponto de ligação do grupo fundido ao átomo de N de 
 seja com a porção heteroarila ou heterociclo e não com a porção arila.

Em modalidades preferidas, a porção



15 (da mesma forma chamada de porção tricíclica) é



Modalidades mais preferidas são aquelas onde J₁ é O, S, SO, SO₂, uma ligação, CH₂ ou CH₂CH₂;

R₁ é selecionado a partir de hidrogênio, CF₃, alcóxi, halogênio, hidroxila e dialquilaminoalcóxi; e
 20

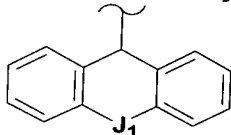
R₅ é selecionado a partir de hidrogênio, CF₃, alcóxi, halogênio, amino, dialquilamino, heterociclo, arila, carboxiarila, alcoxiarila, alquilarila, heterociclocarbonilarila, alcoxi(halo)arila, carboxi(halo)arila, dialquilamino-carbonilarila, alquilamino, hidroxila, dialquilaminoalcóxi, arilalquilamino, alco-
 25 xiarilalquilamino, alquileterociclo, arilalquila, heterocicloalcóxi, arileterociclo,

arilalquil(alquil)amino, haloarila, dialquilaminoarila, haloarila, alcoxialcoxialcoxila, alquilcarbonilamino, heteroarila, dialquilarila, hidroxiarila, alcoxicarbonilarila, alquilcarbonilaminoarila, alquilsulfonilaminoarila, ariloxiarila, alquiltioarila, aminoarila, alquilcarbonilarila, arilalcoxiarila e cianoarila.

5

Da mesma forma preferido é compostos de fórmula I

(1) onde a porção tricíclica é exclusiva de



onde J_1 é diferente de uma ligação, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$; e

10

(2) onde o anel B da porção tricíclica inclui um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O e S, preferivelmente N.

Compostos preferidos da invenção dentro do escopo de fórmula I são aqueles, incluindo todos os enantiômeros e diastereômeros ou éster de pró-fármaco ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos, destes em que

15

Z é um grupo heteroarila ou heterociclo de 5 a 6 membros, cada grupo substituído com um, dois ou três grupos que são os mesmos ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, OR^c , NR^aR^b , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, CO_2R^a , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{S})\text{OR}^b$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^c$, $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila;

20

R^a e R^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo; ou (ii) onde possível junto com os átomos aos quais eles são ligados R^a é empregado junto com R^b para formar um anel de heteroarila ou heterociclo; e

25

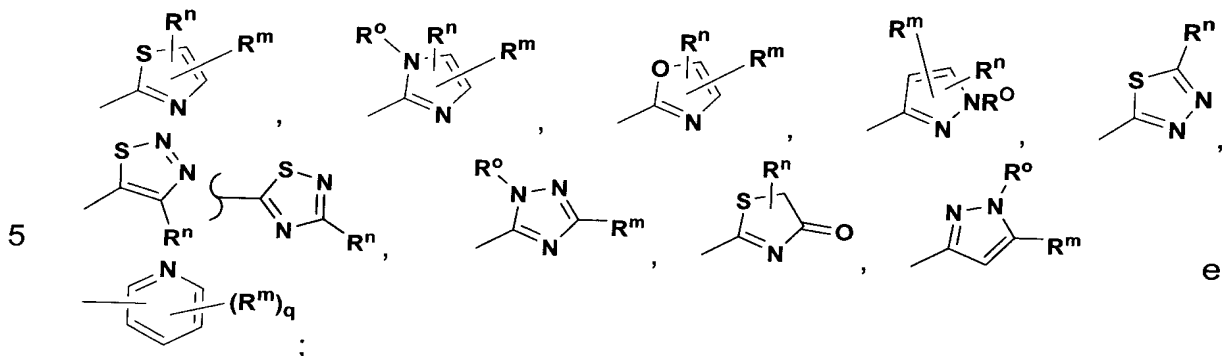
R^c a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, al-

30

quinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo.

Mais preferivelmente, Z é selecionado a partir de

Z é selecionado a partir de:



R^m e R^n são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de quaisquer dos substituintes de heteroarila para Z mencionado acima e são selecionados preferivelmente de hidrogênio, halogênio, alcóxi, $-COR_1^a$, $-CO_2R_1^a$, $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$, C_{1-6} alquila, CF_3 , alquila substituída, aril-NHC(O)-arila, arila, arilalquila, CH_2OH , $-SR_1^a$, $S(O)1-2R_1^c$, $N(R_1^a)(R_1^b)$, CH_2F , ciano, C_{3-6} cicloalquila e uma heteroarila de 5 a 7 membros com um heteroátomo selecionado a partir de N, O ou S;

R^o é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

R_1^a e R_1^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, C(=O)alquila, CO₂(alquil), SO₂alquila, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila, contanto R_1^a e R_1^b não sejam ambos alcóxi, amino ou amino substituído;

ou R_1^a e R_1^b onde possível podem ser empregados junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heteroarila ou cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos que podem ser N, O ou S;

R_1^c é selecionado a partir de alquila, alquila substituída, alqueni-
la, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino
substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila; e

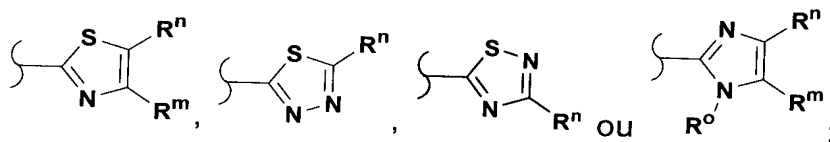
q é 1 ou 2.

R_1^c é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila;

R^o é hidrogênio ou alquila; e

q é 1 ou 2.

Ainda, mais preferivelmente, Z é selecionado a partir de



R^m e R^n são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$, C_{1-6} alquila, CF_3 , CH_2OH , $-SR_1^a$, $N(R_1^a)(R_1^b)$, CH_2F , ciano e C_{3-6} cicloalquila;

R^o é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e

R_1^a e R_1^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila.

Em outras modalidades preferidas, R^m é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, fenila, CO_2 alquila, naftila, quinolinila e $-C(R^{18})(R^{19})-$ T em que o grupo naftila ou quinolinila é substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, amino, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquila perfluoro substituída (por exemplo CF_3), ciano, nitro, $-C(O)NHR^{22}$ (onde R^{22} é fenila que pode opcionalmente ser substituído) e halogênio;

R^n é selecionado a partir de hidrogênio, bromo, cloro e CH_3 ;

T é selecionado a partir de um anel de cicloalquila, cicloalqueni-la, heterociclo, arila e heteroarila onde cada anel é substituído por 0-4 R^{20} e 0-1 R^{21} ;

R^{18} e R^{19} são os mesmos ou diferentes, e são independentemente a cada ocorrência selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, ciano, nitro, NR^aR^b e CHO ; ou

R^{18} e R^{19} combinam-se para formar $=O$ ou uma ligação dupla, em que um carbono ligado à ligação dupla é substituído por hidrogênio, al-

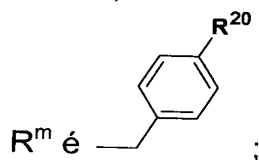
quila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila ou arila; e

- 5 R^{20} e R^{21} são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, arilóxi, arila, cicloalquila, heteroarila, heterociclo, ciano, heteroarilaminocarboila, heterociclocarbonila, cianoalquila, alquilaminoalquila, hidroxialquila, hidroxiarila, ariloxialquila, alcoxialquila, nitro, oxo, $NR_1^a R_1^b$,
 10 CHO, CO_2 alquila, $CONR_1^a R_1^b$, $CH_2NR_1^a R_1^b$, CO_2H , CH_2OH , $CH_2NHC(O)R_1^c$, $NHCOR_1^c$, $NHCONR_1^a R_1^b$, $NHSOpR_1^c$, $-SO_2NR_1^a R_1^b$, $NR^a SO_2NR_1^a R_1^b$ e $NR^a SOpR_1^c$; ou

- 15 R^7 e R^8 localizados em átomos adjacentes podem ser empregados juntos para formar um anel de cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo opcionalmente substituído.

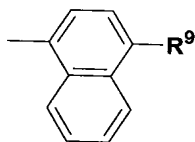
Em uma modalidade mais preferida,

R^n é H;



- 20 R^{18} e R^{19} são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio e hidróxi; ou R^{18} e R^{19} combinam-se para formar = O; e

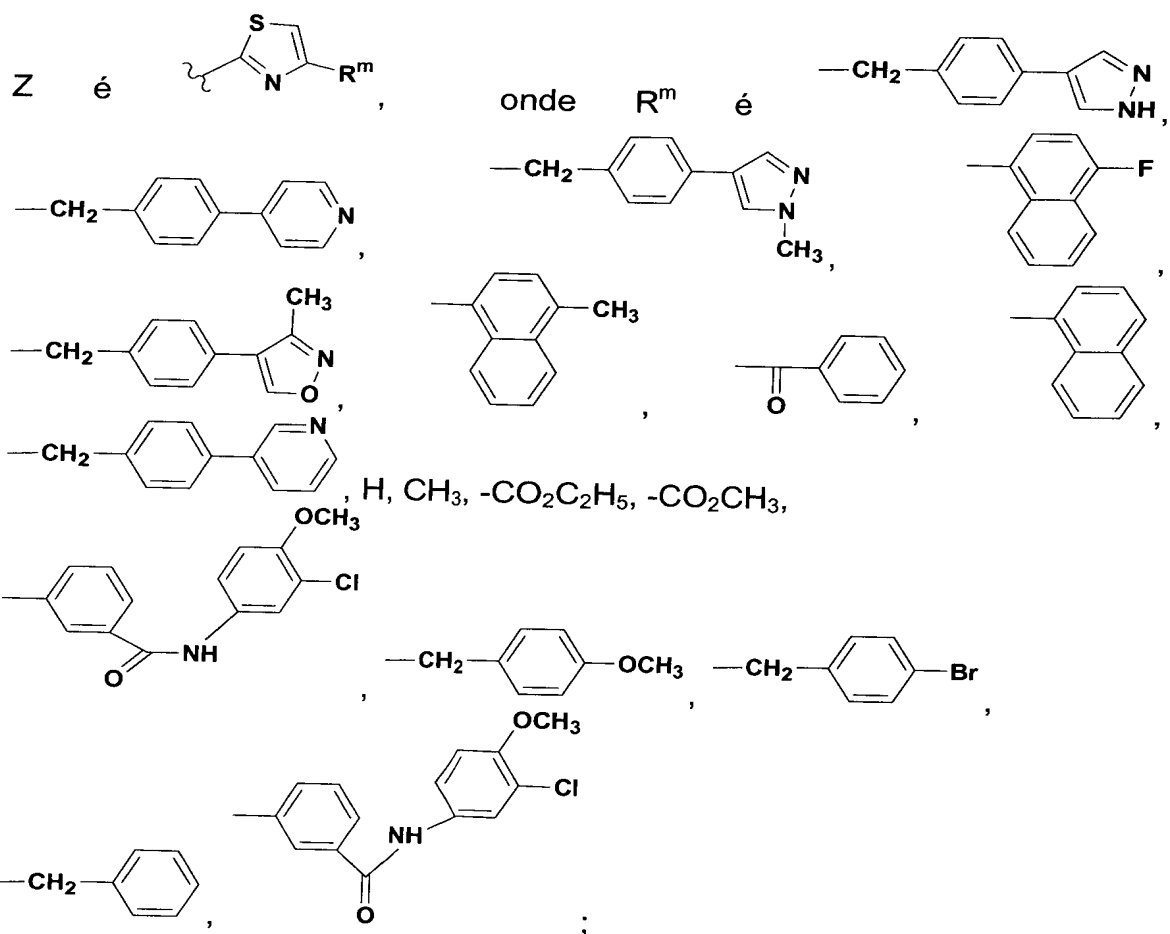
- 25 R^{20} é selecionado a partir de C_{1-4} alcóxi, halogênio, pirimidine, isoxazole, pirazol e piridina onde os grupos C_{1-4} alcóxi, pirimidina, isoxazol, pirazol ou piridina são substituídos por hidrogênio, morfolinila, C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} alquila;



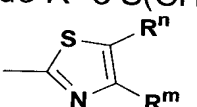
ou R^m é selecionados a partir de e CO_2C_{1-4} alquila; e

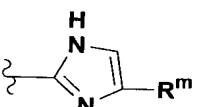
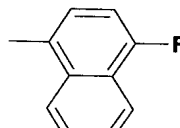
R^9 é selecionado a partir de metila, CF_3 , fluoro, cloro e bromo.

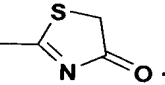
Em ainda modalidades mais preferidas,

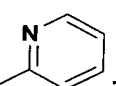


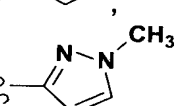
, onde R^n é $S(CH_3)$, $S(O)(CH_3)$, $S(O)_2CH_3$ e CH_3 ;

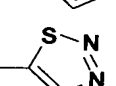
Z é , onde R^n é CH_3 , R^m é CH_3 ;

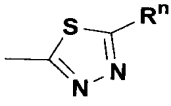
Z é , onde R^m é  ou H;

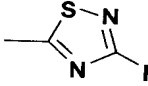
10 Z é ;

Z é ;

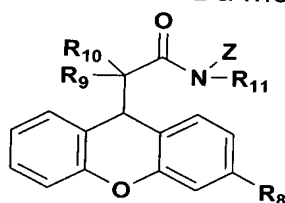
Z é ;

Z é ;

Z é , onde Rⁿ é CH₃, H, CF₃, C(O)OEt, C(O)NH₂, C(O)NH(ciclopropil), C(O)NHCH₃, C(O)NH₂Et, CH₂OH, S(metil), N(metil)₂, CH₂F, ciano, etila ou ciclopropila; ou

Z é , onde Rⁿ é CH₃ ou H.

5 Da mesma forma preferido são os compostos tendo a estrutura



ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

10 R₈ é hidróxi, ciano, -C(=O)NR₁₄R₁₅, -CO₂R₁₄, -C(NH₂)=NOH, -NR₁₄C(=O)OR₁₅, -OC(O)NR₁₄R₁₅, -NHC(O)NR₁₄R₁₅ ou -NHC(O)R₁₅;

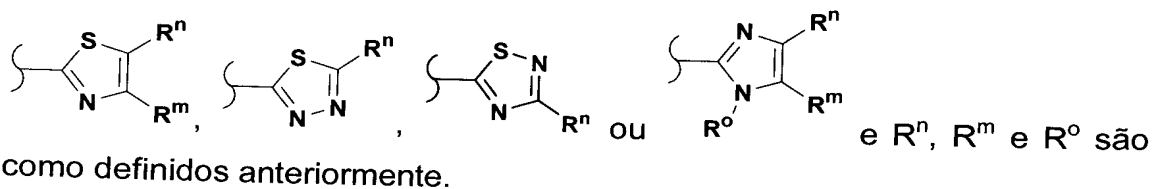
15 R₉ e R₁₀ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano,

-OR₁₄, -NR₁₄R₁₅, -C(=O)R₁₄, -CO₂R₁₄, -C(=O)NR₁₄R₁₅, -O-C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)R₁₅,

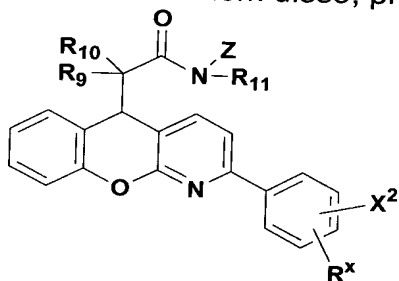
20 -NR₁₄C(=O)OR₁₅, -NR₁₄C(=S)OR₁₅, -S(O)_pR₁₇, -NR₁₄SO₂R₁₇, -SO₂NR₁₄R₁₅, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila; ou (ii) junto com o átomo ao qual eles são ligados, R₉ e R₁₀ são empregados juntos para formar um grupo carbonila, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

25 R₁₁ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, C(=O)alquila, CO₂(alquil), SO₂alquila, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila; e

Z é um anel heteroarila que é ligado por meio de um átomo de carbono ao átomo de N onde Z é preferivelmente



Além disso, preferidos são os compostos da estrutura



- 5 ou um enantiômero, diastereômero ou tautômero deste, ou um éster de pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

X^2 é halogênio, alcóxi, H ou alquila;

R^x é H, $C(O)NR_2^aR_2^b$, OR_2^c , R_2^a , $COOH$, CF_3 , —NHCR_2^c , —OC—R_2^c ,

- 10 $\text{—NHSO}_2R_2^c$, arila, arilóxi, alquiltio, amino, acila ou ciano;

R_2^a e R_2^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, hidrogênio, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

- 15 ou R_2^a e R_2^b onde possível podem ser empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de heteroarila ou cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos que podem ser N, O ou S;

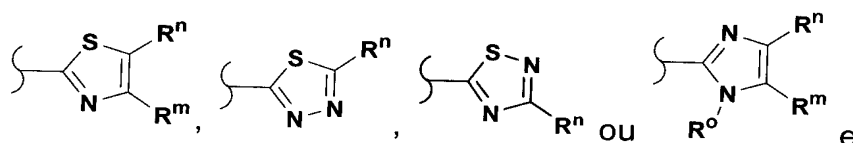
- 20 R_2^c é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila;

- 25 R_9 e R_{10} são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila

substituída, nitro, ciano, OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, $C(=O)R_{14}$, CO_2R_{14} , $C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-O-C(=O)R_{14}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $NR_{14}C(=S)OR_{15}$, $S(O)_pR_{17}$, $NR_{14}SO_2R_{17}$, $SO_2NR_{14}R_{15}$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila; ou (ii) junto com o átomo ao qual eles são ligados, R_9 e R_{10} são empregados juntos para formar um grupo carbonila, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo; e

R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila.

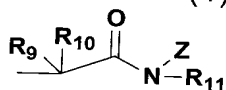
Em uma modalidade mais preferida, Z é um anel de heteroarila que é ligado por meio de um átomo de carbono ao átomo de N onde Z é preferivelmente



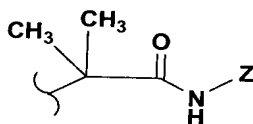
R^n , R^m e R^o são como definidos acima.

Da mesma forma preferido são

(1) compostos de fórmula I onde

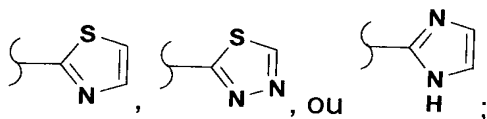


é

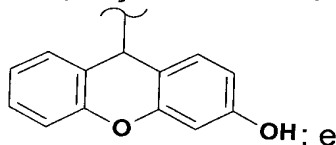


onde

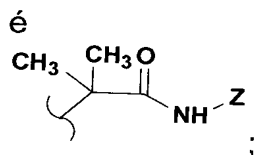
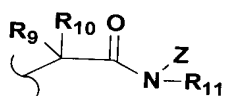
Z é



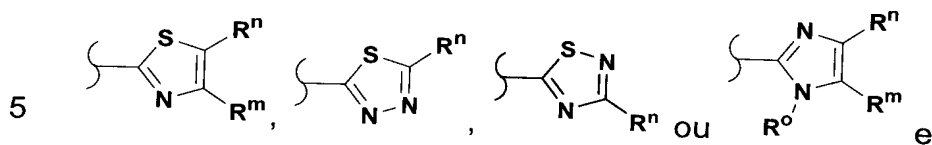
e a porção tricíclica é



(2) compostos de fórmula I em que

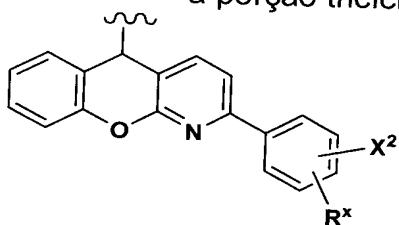


Z é



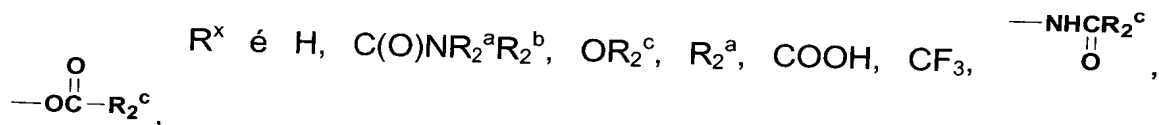
R^n , R^m e R^o são como definidos anteriormente;

a porção tricíclica é



X^2 é halogênio, alcóxi, H ou alquila; e

10

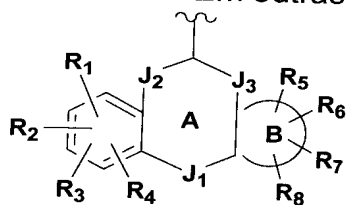


$\text{---}NHSO_2R_2^c$, arila, arilóxi, alquiltio, amino, acila ou ciano;

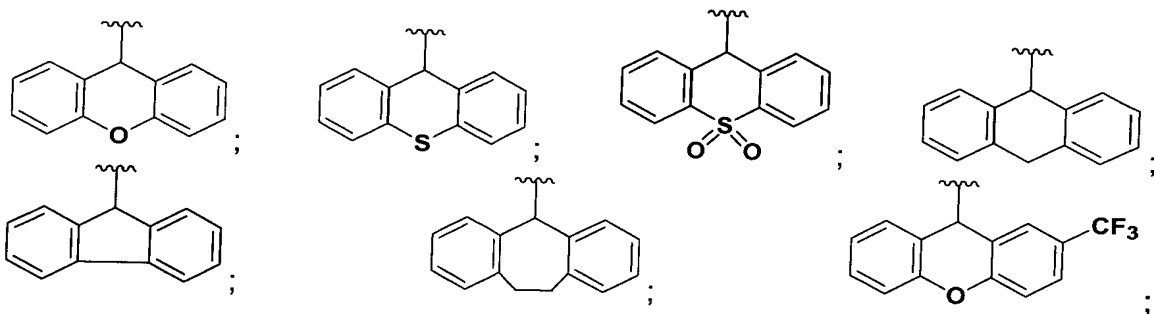
(onde R_2^a , R_2^b e R_2^c são como definidos em seguida).

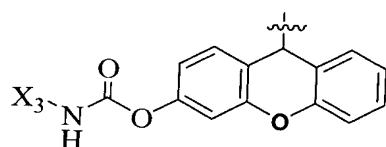
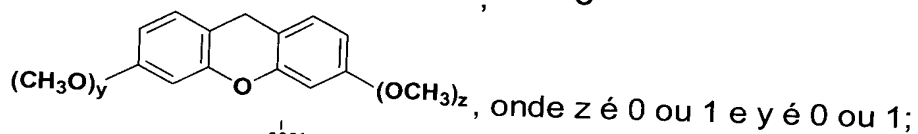
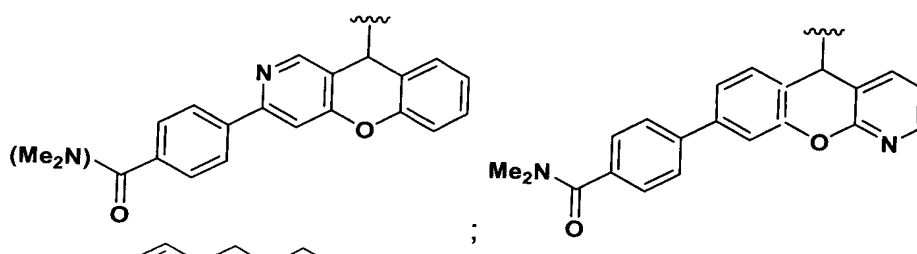
Em outras modalidades preferidas,

15

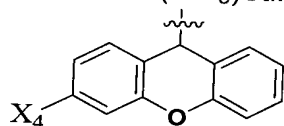


é

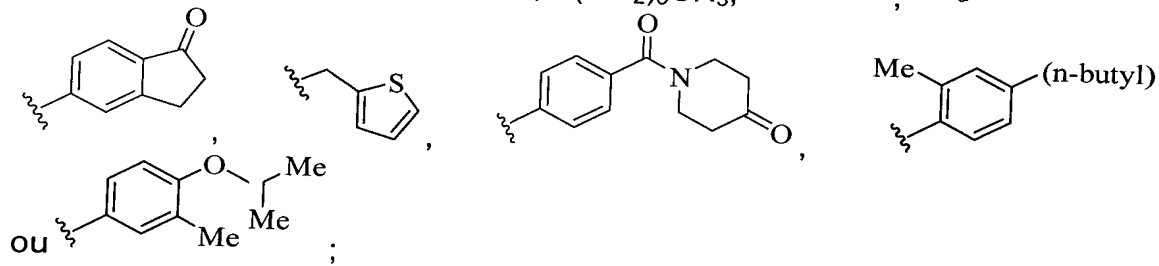
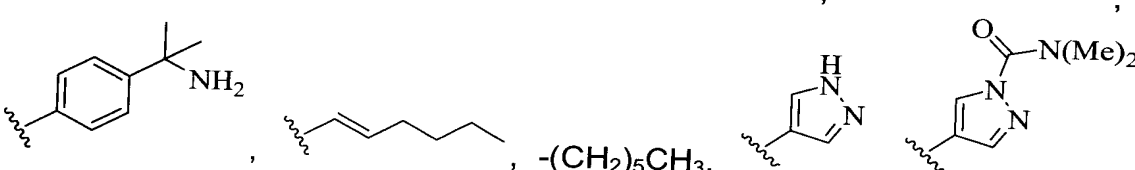
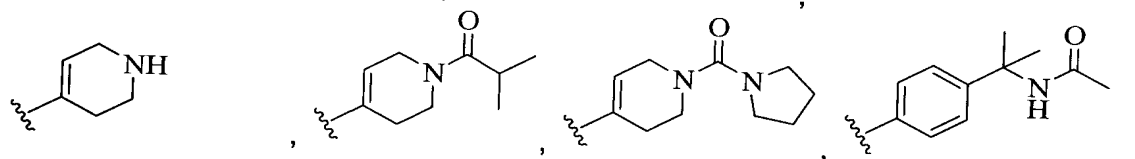
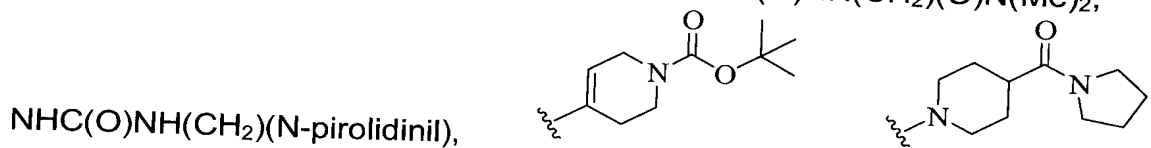


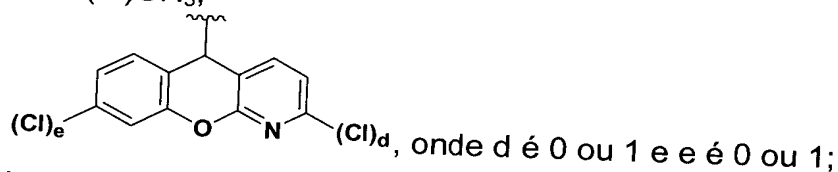
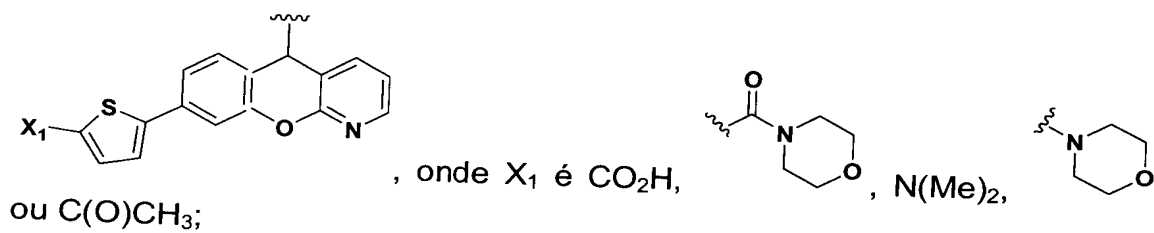


5 , onde X₃ é benzila, (CH₂)₃CH₃, Etila, CH₂(2-furil), cicloexila, (CH₂)₇CH₃, (CH₂)₂(fenil), CH₂(2-tienil), CH₂(4-fluorofenil), terc-butila, CH(CH₃)etila, (CH₂)₂(4-metoxifenil), 4-metoxifenila ou CH₂(cicloexil);



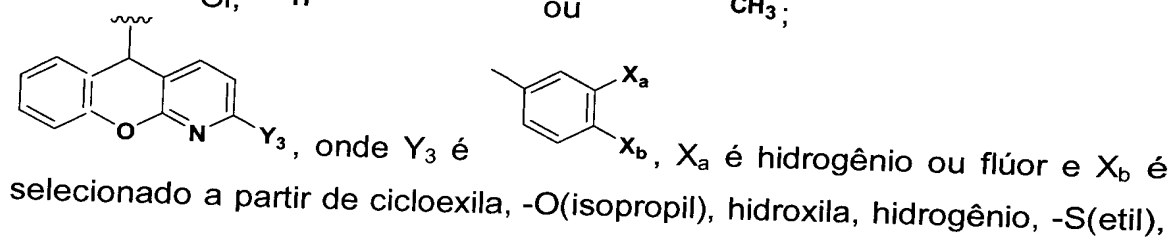
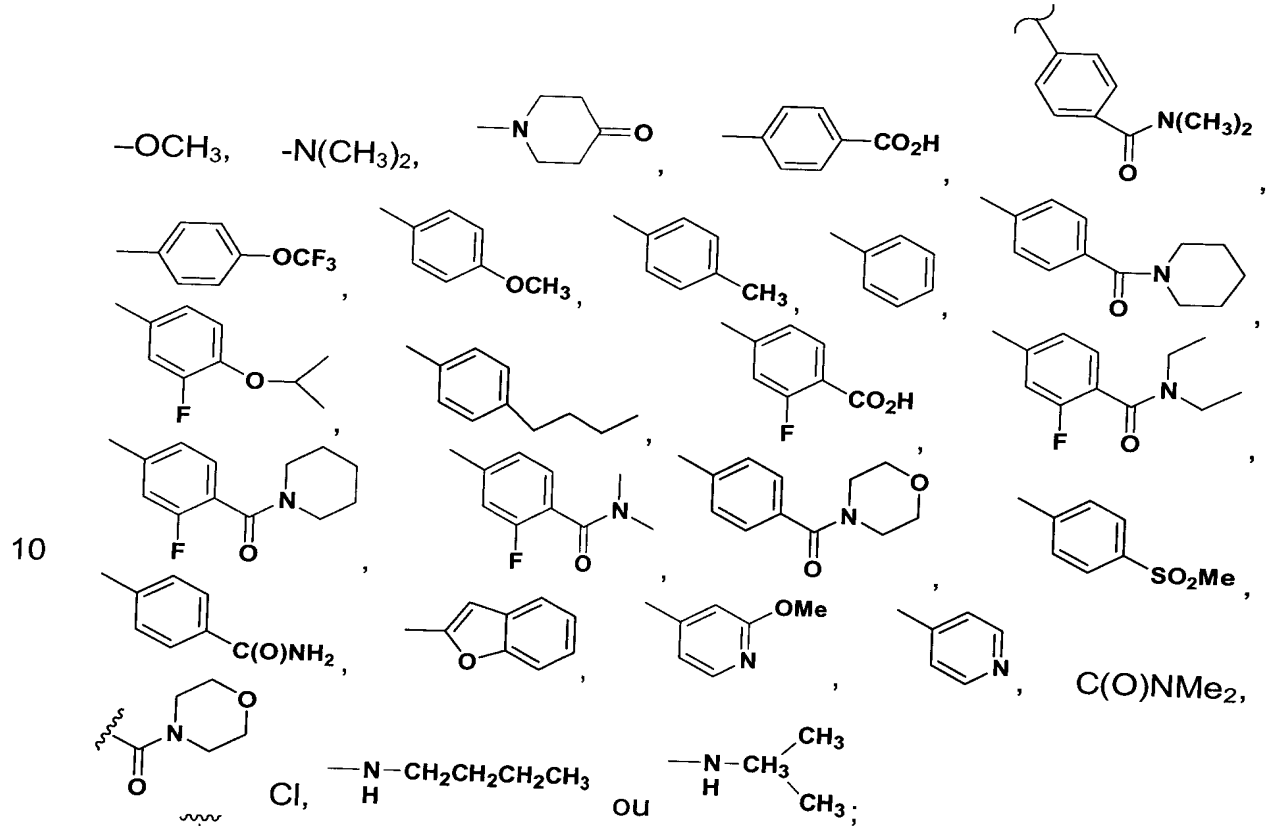
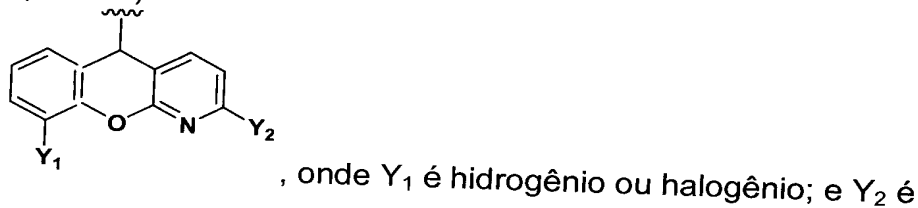
, onde X₄ é NHC(O)O(cicloexil), NHC(O)O(metil), -C≡C-(CH₂)₂CH₃, C(O)NHCH₂(fenil), C(O)CH₃, -NHC(O)NH(CH₂)(O)N(Me)₂,

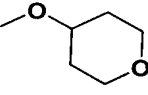
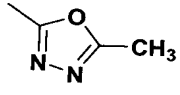




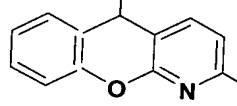
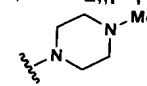
Legenda:

5 - (n- butil)

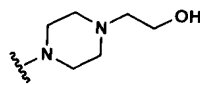
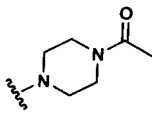
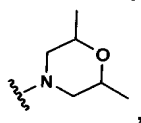


SO₂(etil), SO₂(isopropil), C(O)CH₃, -O(*n*-propil), CH₂CO₂H, SO₂N(CH₃)₂,
 SO₂(*N*-morfolinil), C(OH)Me₂, SO₂NHCH₂CH₃, SO₂NH(ciclopropil),
 SO₂NH(isopropil), CH₂CO₂CH₃, CH(OH)CH₃, CH(OH)(Isopropil), S(O)CH₃,
, O(cicloexil), O(ciclopentil), e ;

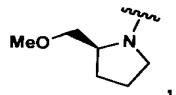
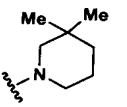
5

, onde Y₄ é NR^aR^b, NEt₂, piperidina, NMe₂, NMeEt, pirrolidina,
 na, NHMe, NMe(*n*-Pr), NMe(Bn), , morfolina, NMe(*i*-Pr), NEt₂,
 NMe₂, piperidina, NEt₂, NEt₂, piperidina, piperidina, piperidina, NMe(CH₂)₂CN,

4-Me, piperidina, 4-OH-piperidina, NMe(CH₂)₂CH(CH₃)₂,

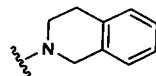
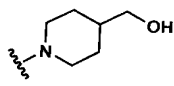


, N(Me)(CH₂)₂Ph,

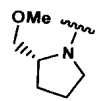
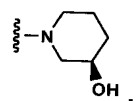
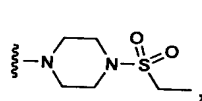
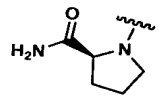


10

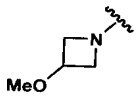
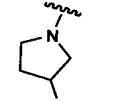
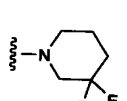
piperidina,



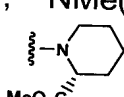
4-Ph-piperidina,



NMe(CH₂)₂SO₂Me,



4-(CF₃)-piperidina,

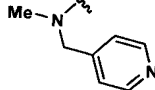
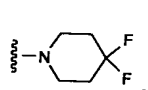
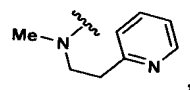
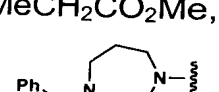
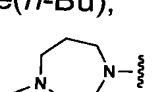
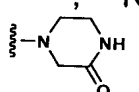


NMe(*n*-Bu),

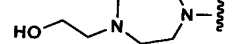
NMeCH₂CO₂Me,

NMe(CH₂)₂OH,

NMe(CH₂)₂OMe,

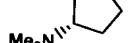
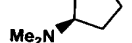
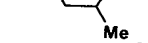


NMe(CH₂)₂O(*t*-Bu),

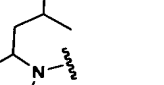
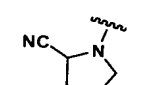
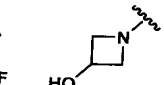
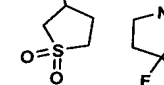
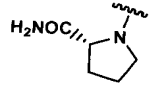
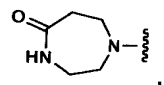
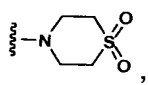


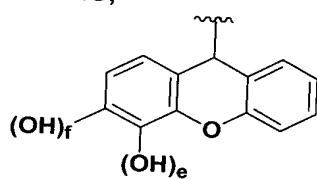
15

N((CH₂)₂OH)₂,

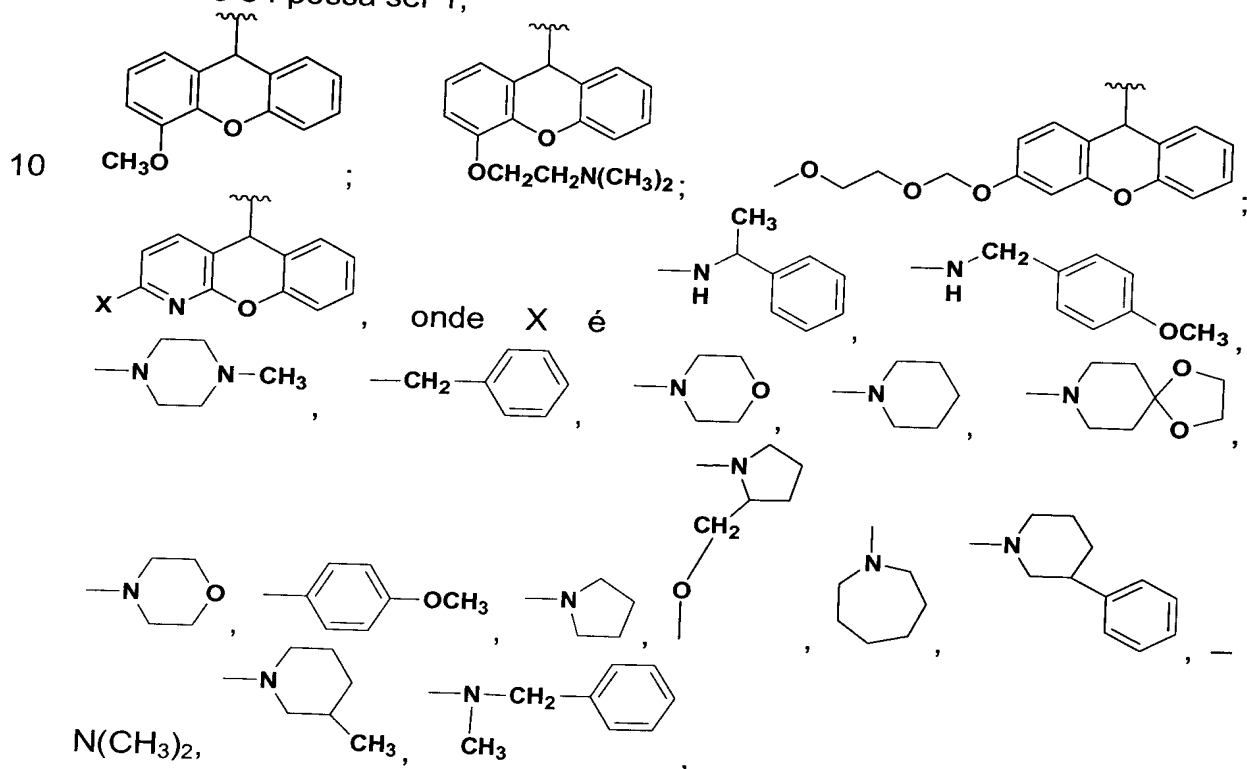


4-OMe-piperidina,





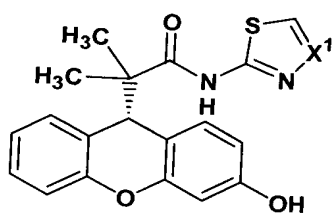
dentre e e f possa ser 1;



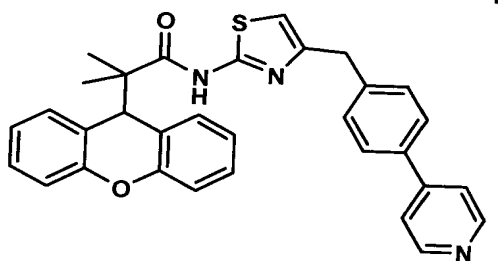
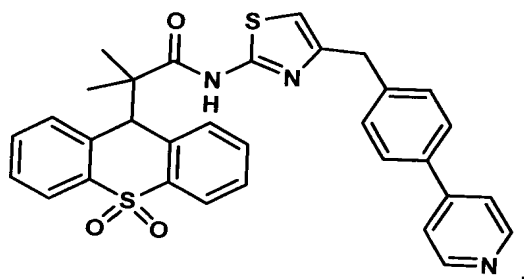


C₁₋₆ alquila, C(O)N(C₁₋₆ alquil)₂, COOH e OC₁₋₆ alquila.

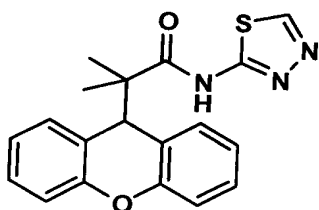
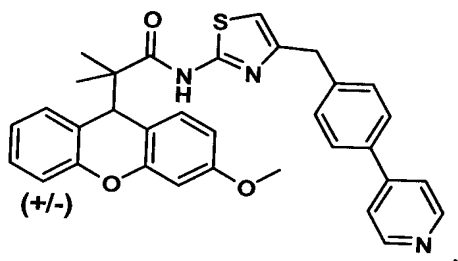
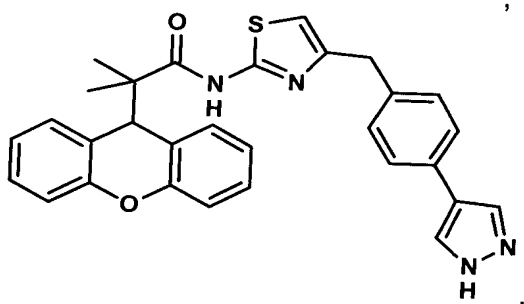
Mais preferidos são os compostos da estrutura

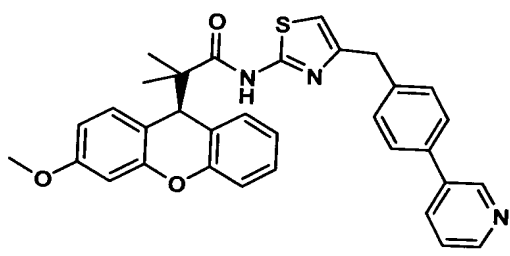


IC

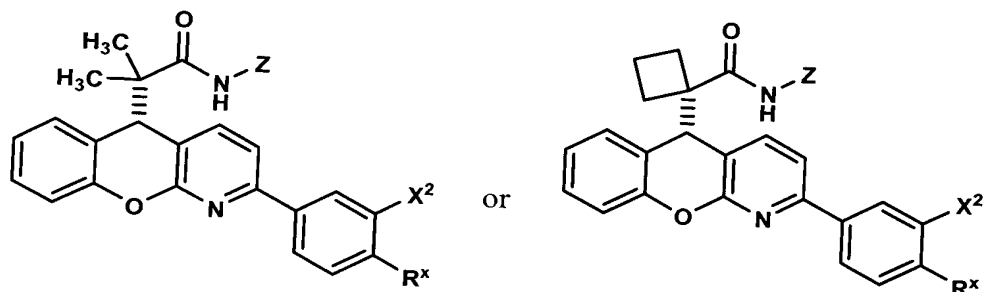
 $X_1 = \text{CH ou}$
 $X^1 = \text{N,}$


5





e compostos da estrutura



em que:

5 X^2 é H, halogênio ou alquila;

R^x é H, $C(O)NR_2^aR_2^b$, OR_2^a , R_2^a , $COOH$, CF_3 , $\text{---}NHCR_2^c$, $\text{---}OC(=O)R_2^c$,

$\text{---}NHSO_2R_2^c$, arila, arilóxi, alquiltio, amino, acila ou ciano;

10 R_2^a é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, hidrogênio, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

15 R_2^b é selecionado a partir de alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, hidrogênio, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

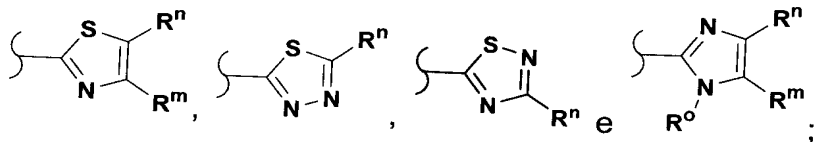
ou R_2^a e R_2^b são empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de heteroarila ou cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos que podem ser N, O ou S; e

20 R_2^c é selecionado a partir de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila.

em que R^a , R^b e R^c são como definidos em seguida, preferivel-

mente $C(O)NR^aR^b$, alcóxi ou alquila.

Ainda mais preferivelmente, Z é selecionado a partir de



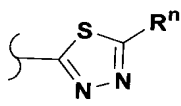
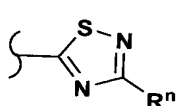
R^m e R^n são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$, C_{1-6} alquila, CF_3 , CH_2OH , $-SR_1^a$, $N(R_1^a)(R_1^b)$, CH_2F , ciano e C_{3-6} cicloalquila; R^o é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e

R_1^a e R_1^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila.

Ainda mais preferido é o enantiômero S sobre o enantiômero R.

Ainda mais preferido, R^x está na posição 4 e R^x é amida terciária (isto é, $R^x = C(O)NR^aR^b$), alcóxi ou alquila.

Mais preferido é $X^2 = F$.

Mais preferido é onde Z é  ou ; e R^n é CH_3 , H, CF_3 , $C(O)OEt$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{ciclopropil})$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHEt$, CH_2OH , S(metil), N(metil)₂, CH_2F , ciano, etila ou ciclopropila.

Em outra modalidade da presente invenção, é fornecido composições farmacêuticas úteis no tratamento de distúrbios endócrinos, distúrbios reumáticos, doenças de colágeno, doença dermatológica, doença alérgica, doença oftálmica, doenças respiratórias, doença hematológica, doença gastrointestinal, doença inflamatória, doença auto-imune, diabetes, obesidade e doença neoplástica, bem como outros usos como descrito aqui, que inclui uma quantidade terapêuticamente eficaz (dependendo do uso) de um composto de fórmula (I) da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um método de tratar distúrbios endócrinos, distúrbios reumáticos, doença de colágeno, doença dermatológica, doença alérgica, doença oftálmica, doença respiratória, doença hematológica, doença gastrointestinal, doença inflama-

tória, doença imune, doença metabólica (diabetes e/ou obesidade) e doença neoplásica. Uma doença associada com o produto de expressão de um gene cuja transcrição é estimulada ou reprimida por receptores glicocorticóides ou uma doença associada com transcrição induzida por AP-1 - e/ou NF- κ B ou uma doença associada com expressão de gene dependente de AP-1 e/ou NF- κ B, em que uma doença está associada com um expressão de um gene sob o controle regulador de AP-1 e/ou NF- κ B (particularmente AP-1), incluindo distúrbios e doenças imunes e inflamatórias como descrito em seguida, que inclui uma etapa de administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) da invenção a um paciente.

Outra modalidade da presente invenção envolve um método de tratar uma doença ou distúrbio associado com o produto de expressão de um gene cuja transcrição é estimulada ou reprimida por receptores de glicocorticóide, ou um método de tratar uma doença ou distúrbio associado com transcrição induzida por AP-1- e/ou NF- κ B- (particularmente AP-1-), ou um método para tratar uma doença ou distúrbio associado com expressão de gene dependente de AP-1 e/ou NF- κ B (particularmente AP-1), em que a doença está associada com a expressão de um gene sob o controle regulador de AP-1 e/ou NF- κ β (particularmente AP-1), tal como distúrbios inflamatórios e imunes, câncer e distúrbios de tumor, tais como tumores sólidos, linfomas e leucemia e infecções fúngicas tais como fungóides de micose.

O termo "doença associada com transativação de GR", quando aqui utilizado, refere-se a uma doença associada com o produto de transcrição de um gene cuja transcrição é transativada por um GR. Tais doenças incluem, porém não são limitadas a: osteoporose, diabetes, glaucoma, perda muscular, inchaço facial, mudanças de personalidade, hipertensão, obesidade, depressão e AIDS, a condição de cicatrização de ferimento, insuficiência andrenocortical primária ou secundária, e doença de Addison.

O termo "tratar", "tratando", ou "tratamento", em todas as formas gramaticais, quando aqui utilizado refere-se à prevenção, redução ou melhoria, alívio parcial ou completo ou cura de uma doença, distúrbio ou condição, em que a prevenção indica o tratamento de uma pessoa em risco de desen-

volver uma tal doença, distúrbio ou condição.

Os termos "receptor de glicocorticóide" e "GR", quando aqui utilizado, refere-se a um membro da família do receptor de hormônio nuclear ("NHR") de fatores de transcrição que ligam glicocorticóides e estimulam ou reprimem a transcrição ou ao GR-beta.

Estes termos, quando aqui utilizado, refere-se ao receptor de glicocorticóide de qualquer fonte, incluindo porém não limitados: receptor de glicocorticóide humano como descrito em Weinberger, e outro, *Science*, 228:740-742 (1985) e em Weinberger, e outro, *Nature*, 318:670-672 (1986); receptor de glicocorticóide de rato como descrito em Miesfeld, R., *Nature*, 312:779-781 (1985); receptor de glicocorticóide de camundongo como descrito em Danielson, M. e outro, *EMBO J.*, 5:2513; receptor de glicocorticóide de ovelha como descrito em Yang, K. e outro, *J. Mol. Endocrinol.*, 8:173-180 (1992); receptor de glicocorticóide de sagui como descrito em Brandon, D.D. e outro, *J. Mol. Endocrinol.* 7:89-96 (1991); e GR-beta humano como descrito em Hollenberg, S.M. e outro, *Nature*, 318:635 (1985); Bamberger, C.M. e outro, *J. Clin Invest.*, 95:2435 (1995).

O termo, "doença ou distúrbio associado com AP-1 e/ou NF- κ B" quando aqui utilizado, refere-se a uma doença associada com o produto de expressão de um gene sob o controle regulador de AP-1 e/ou NF- κ B. Tais doenças incluem, porém não são limitadas a: distúrbios e doenças inflamatórias e imunes; câncer e distúrbios de tumor, tais como tumores sólidos, linfomas e leucemia; e infecções fúngicas tais como fungóides de micose.

O termo "distúrbios ou doenças associadas inflamatórias ou imunes" é aqui utilizado para abranger qualquer condição, doença ou distúrbio que têm um componente inflamatório ou imune, incluindo, porém não limitado a cada uma das seguintes condições: rejeição ao transplante (por exemplo, rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas (por exemplo, células de ilhota), medula óssea, córnea, intestino delgado, aloenxertos de pele, homoenxertos de pele (tal como empregados no tratamento de queimadura), xenoenxertos de válvula cardíaca, doença de soro e doença enxerto vs. hospedeiro, doenças auto-imunes, tais como artrite reumatóide, artrite psoriática-

ca, esclerose múltipla, diabetes Tipo I e Tipo II, diabetes juvenil, obesidade, asma, doença inflamatória do intestino (tais como doença de Crohn e colite ulcerativa), pioderma gangrenoso, lúpus (lúpus eritematoso sistêmico), miastenia grave, psoríase, dermatite, dermatomiosite; eczema, seborréia, inflamação pulmonar, uveíte ocular, hepatite, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, tireoidite autoimune, síndrome de Behcet ou Sjorgen (elhos/boca secos), anemia pernicioso ou imunoemolítica, aterosclerose, doença de Addison (doença auto-imune das glândula adrenais), insuficiência adrenal idiopática, doença poliglandular autoimune (da mesma forma conhecida como síndrome poliglandular autoimune), glomerulonefrite, escleroderma, morféia, líquen plano, vitiligo (despigmentação da pele), alopecia em áreas, alopecia autoimune, hipopituitarismo autoimune, síndrome de Guillain-Barre e alveolite; doenças por hipersensibilidade mediada por célula T, incluindo hipersensibilidade de contato, hipersensibilidade do tipo retardada, dermatite de contato (incluindo aquela devido à hera venenoso), urticária, alergias de pele, alergias respiratórias (febre do feno, rinite alérgica) e enteropatia sensível ao glúten (doença Celíaca); doenças inflamatórias tais como osteoartrite, pancreatite aguda, pancreatite crônica, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome de Sezary e doenças vasculares que têm um componente inflamatório e ou um proliferativo tais como reestenose, estenose e aterosclerose. Distúrbios ou doenças associadas inflamatórias ou imunes da mesma forma incluem, porém não são limitados a: distúrbios endócrinos, distúrbios reumáticos, doença de colágeno, doença dermatológica, doença alérgica, doença oftálmica, doença respiratória, doença hematológica, doença gastrointestinal, doença inflamatória, doença auto-imune, hiperplasia adrenal congênita, tireoidite não supurativa, hipercalcemia associada com câncer, artrite reumatóide juvenil, espondilite Ancilosante, bursite aguda e subaguda, tenosinovite não específica aguda, artrite gotosa aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite de osteoartrite, epicondilite, cardite reumática agudo, pênfigo, dermatite bolhosa herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatite esfoliativa, dermatite seborréica, rinite alérgica sazonal ou perene, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, reações por hipersensibilidade ao

fármaco, conjuntivite alérgica, ceratite, herpes zoster oftálmica, irite e iridoclitite, coriorretinite, neurite ótica, sarcoidose sintomática, quimioterapia de tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, púrpura trombocitopênica idiopática em adultos, trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (autoimune), leucemias e linfomas em adultos, leucemia aguda de infância, enterite regional, vasculite autoimune, esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crônica, rejeição ao transplante de órgão sólida, sépsis. Tratamentos preferidos incluem tratamento de rejeição ao transplante, artrite reumatóide, artrite psoriática, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase e doença pulmonar crônica.

Consequentemente, uma modalidade da presente invenção é um método de tratar uma doença ou distúrbio selecionado a partir de um distúrbio endócrino, distúrbio reumático, doença do colágeno, doença dermatológica, doença alérgica, doença oftálmica, doença das vias respiratórias, doença hematológica, doença gastrointestinal, doença inflamatória, doença imune, doença neoplásica e doença metabólica que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Reivindicação 1.

Em uma modalidade preferível, a doença ou distúrbio é uma doença inflamatória ou autoimune selecionado a partir de rejeição ao transplante de rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, medula óssea, córnea, intestino delgado, aloenxertos de pele, homoenxertos de pele, xenoenxerto de válvula cardíaca, doença do soro e doença enxerto vs. hospedeiro, artrite reumatóide, artrite psoriática, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, pioderma gangrenoso, lúpus eritematoso sistêmico, miastenia grave, psoríase, dermatite, dermatomiosite; eczema, seborréia, inflamação pulmonar, uveíte ocular, hepatite, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, tireoidite autoimune, síndrome de Behcet ou Sjorgen, anemia imunoemolítica ou perniciosa, aterosclerose, doença de Addison, insuficiência adrenal idiopática, doença poliglandular autoimune, glomerulonefrite, escleroderma, morféia, líquen plano, vitiligo, alopecia em

áreas, alopecia autoimune, hipopituitarismo autoimune, síndrome de Guillain-Barre e alveolite; hipersensibilidade de contato, hipersensibilidade do tipo retardada, dermatite de contato, urticária, alergias de pele, alergias respiratórias, febre do feno, rinite alérgica e enteropatia sensível ao glúten, osteoartrite, pancreatite aguda, pancreatite crônica, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome de Sezary, reestenose, estenose e arterosclerose, hiperplasia adrenal congênita, tireoidite não supurativa, hipercalcemia associada com câncer, artrite reumatóide juvenil, espondilite Ancilosante, bursite aguda e subaguda, tenosinovite não específica aguda, artrite gotosa aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite de osteoartrite, epicondilite, cardite reumática agudo, pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, eritema multiforme severo, dermatite esfoliativa, psoríase, dermatite seborréica, rinite alérgica sazonal ou perene, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, reações por hipersensibilidade ao fármaco, conjuntivite alérgica, ceratite, herpes zoster oftálmica, irite e iridociclite, coriorretinite, neurite ótica, sarcoidose sintomática, quimioterapia de tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, púrpura trombocitopênica idiopática em adultos, trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (autoimune), leucemias e linfomas em adultos, leucemia aguda de infância, colite ulcerativa, enterite regional, doença de Crohn, síndrome de Sjogren, vasculite autoimune, esclerose múltipla, miastenia grave, sépsis e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Em ainda uma modalidade mais preferida, a doença ou distúrbio é selecionado a partir de rejeição ao transplante, artrite reumatóide, artrite psoriática, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, lúpus sistêmico, eritematose e psoríase.

Além disso, de acordo com a presente invenção um método de tratar uma doença associada com transcrição induzida por NF- κ B e/ou induzida por AP-1 (particularmente transcrição induzida por AP-1) é fornecido em que um composto de fórmula (I) da invenção é administrado a um paciente em risco de contrair a doença em uma quantidade terapeuticamente eficaz para induzir a transrepressão de NHR da transcrição induzida por NF- κ B e/ou induzida por AP-1 (particularmente transcrição induzida por AP-1), des-

se modo tratando a doença.

Outros agentes terapêuticos, tais como aqueles descritos a seguir, podem ser empregados com os compostos da invenção nos métodos presentes. Nos métodos da presente invenção, tal(ais) outro(s) agente(s) terapêutico(s) pode(m) ser administrado(s) antes de, simultaneamente com ou depois da administração do composto(s) da presente invenção.

Em uma modalidade particular, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento dos distúrbios exemplares acima mencionados independente de sua etiologia, por exemplo, para o tratamento de rejeição ao transplante, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino e infecções virais.

Em ainda outra modalidade, combinações farmacêuticas são consideradas compreendendo um composto de acordo com a Reivindicação 1, um enantiômero, diastereômero ou tautômero ou um éster de pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um imunossupressor, agente anticâncer, um agente antiviral, agente antiinflamatório, um agente anti-fúngico, um antibiótico, agente de hiperproliferação anti-vascular, um agente antidepressivo, agente redutor de lipídio, um agente modulador de lipídio, agente antidiabético, um agente anti-obesidade, agente anti-hipertensivo, um inibidor de agregação de plaqueta, e/ou agente anti-osteoporose, em que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais de uma biguanida, uma sulfonil uréia, um inibidor de glicosidase, um agonista de PPAR γ , um agonista dual de PPAR α/γ , um inibidor de SGLT2, um inibidor de DP4, um inibidor de α P2, um sensibilizador de insulina, um peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), insulina e/ou uma meglitinida, em que o agente anti-obesidade é um agonista beta 3 adrenérgico, um inibidor de lipase, um inibidor de re-captção de serotonina (e dopamina), um agonista do receptor da tireóide, um inibidor de α P2 e/ou um agente anoréxico, em que o agente redutor de lipídeo é um inibidor de MTP, um inibidor de HMG CoA reductase, um inibidor de esqualeno sintetase, um derivado de ácido fibríco, um supra-regulador de atividade de receptor de LDL, um inibidor de lipoxigenase ou um inibidor de ACAT, em que o agente anti-hipertensivo é um inibidor de

ACE, antagonista de receptor de angiotensina II, inibidor de NEP/ACE, bloqueador do canal de cálcio e/ou bloqueador β -adrenérgico.

- Combinações mais preferidas são aquelas em que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais dentre metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbose, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 e/ou NVP-DPP-728A, em que o agente anti-obesidade é orlistate, ATL-962, AJ9677,
- 5 L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokine, dexanfetamina, fen-termina, fenilpropanolamina, e/ou mazindol, em que o agente redutor de lipí-
dio é pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, cerivastatina, flu-
vastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, genfibrozil, clofibrato, avasi-
miba, TS-962, MD-700, colestagel, niacina e/ou LY295427, em que o agente
- 10 anti-hipertensivo é um inibidor de ACE que é captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril ou moexipril; um inibidor de
NEP/ACE que é omapatrilate, ácido $[S[(R^*, R^*)] \text{-hexaidro-6-}[(2\text{-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino}] \text{-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepine-1-acético (gemopatrilate) ou CGS 30440;}$
- 15 um antagonista de receptor de angiotensina II é irbesartana, losartana ou valsartana; besilato de anlodipina, HCl de prazosina, verapamil, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol, ou HCl de clonidina, em que o
inibidor de agregação de plaqueta é aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol ou ifetrobam;
- 20 o imunossupressor é uma ciclosporina, micofenolato, beta inter-ferona, desoxispergolina, FK-506 ou Ant.-IL-2;
- o agente anti-câncer é azatiprina, 5-fluorouracel, ciclofosfamida, cisplatina, metotrexato, tiotepa, ou carboplatina;
- o agente anti-viral é abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidanocina,
- 25 ou vidarabina; e
- o fármaco anti-inflamatório é ibuprofeno, celecoxibe, rofecoxibe, aspirina, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxi-
- 30

cam, prednisona, dexametasona, hidro cortisona, ou diacetato de triancinolo-na.

A invenção pode ser incorporada em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou atributos essenciais destes. Esta invenção da
5 mesma forma abrange todas as combinações de aspectos alternativos e modalidades da invenção notadas aqui. Entende-se que quaisquer e todas as modalidades podem ser empregadas juntamente com qualquer outra modalidade para descrever as modalidades adicionais da presente invenção. Além disso, quaisquer elementos de uma modalidade são pretendidos ser
10 combinados com quaisquer e todos os outros elementos de quaisquer das modalidades para descrever modalidades adicionais.

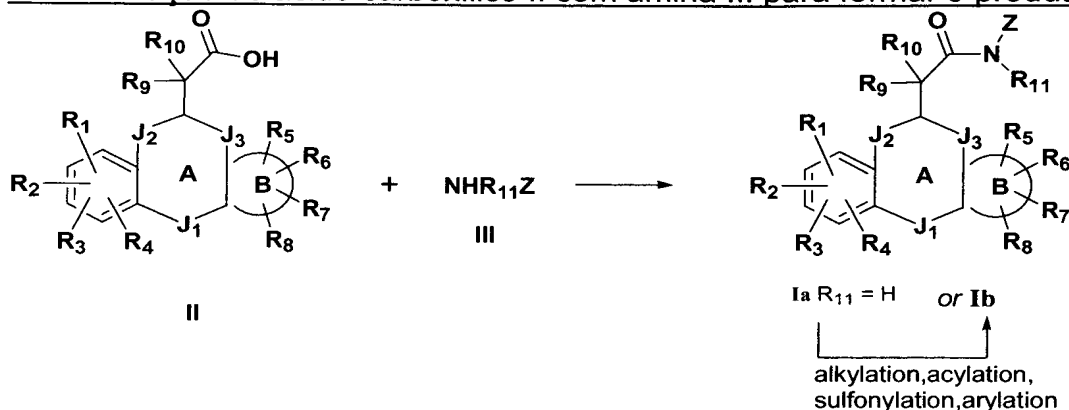
MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por muitos métodos disponíveis por aqueles versados na técnica de química or-
15 gânica. Esquemas sintéticos gerais para preparar compostos da presente invenção são descritos abaixo. Estes esquemas são ilustrativos e não são pretendidos limitar as possíveis técnicas alguém versado na técnica pode utilizar para preparar os compostos descritos aqui. Métodos diferentes para preparar os compostos da presente invenção serão evidentes por aqueles
20 versados na técnica. Adicionalmente, as várias etapas na síntese podem ser realizada em uma sequência alternada para produzir o composto desejado ou compostos. Exemplos de compostos da presente invenção preparados por métodos descritos nos esquemas gerais são determinados nas preparações e seção de exemplos mencionada em seguida. Compostos de exemplo
25 são tipicamente preparados como misturas racêmicas. Preparação de exemplos homoquirais podem ser realizados por técnicas conhecidas a alguém versado na técnica. Por exemplo, compostos homoquirais podem ser preparados por separação de produtos racêmicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, os compostos de exemplo podem ser prepara-
30 dos por métodos conhecidos para produzir produtos enantiomericamente enriquecidos. Estes incluem, porém não são limitado a, a incorporação de funcionalidades auxiliares quirais em intermediários racêmicos que servem

para controlar a diastereosseletividade de transformações, fornecendo produtos enantio-enriquecidos na clivagem do auxiliar quiral.

ESQUEMA 1

Condensação de ácido carboxílico II com amina III para formar o produto I



5

Legenda das figuras

- alquilação
- acilação
- sulfonilação
- 10 - arilação

O Esquema 1 ilustra a preparação de compostos título da invenção (I) a partir de ácidos carboxílicos intermediários II. As amidas I podem ser preparadas a partir de II por muitas das maneiras miríades conhecidas para preparar carboxamidas pela condensação desidrativa de ácidos carboxílicos e aminas. Por exemplo, condensação de ácido II com amina (NR₁₁Z, 15 III onde R₁₁ = H, alquila, cicloalquila, alcóxi, dialquilamino, arila ou heteroarila) pode ser realizada por tratamento de II com um reagente de ativação, tal como uma carbodiimida solúvel em água (EDC), na presença de um N-hidróxi triazol (HOAt ou HOBt, ou similar) e amina na presença de base (preferivelmente trietilamina, diisopropiletilamina, ou similar) em um solvente aprótico polar apropriado (N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, ou similar). O ácido carboxílico II pode da mesma forma ser convertido em um cloreto de ácido por tratamento com um agente de cloração apropriado (cloreto de tionila, cloreto de oxalila, ou similar). Similarmente, II pode ser 20 convertido em um fluoreto de acila sob exposição a um agente de fluoração

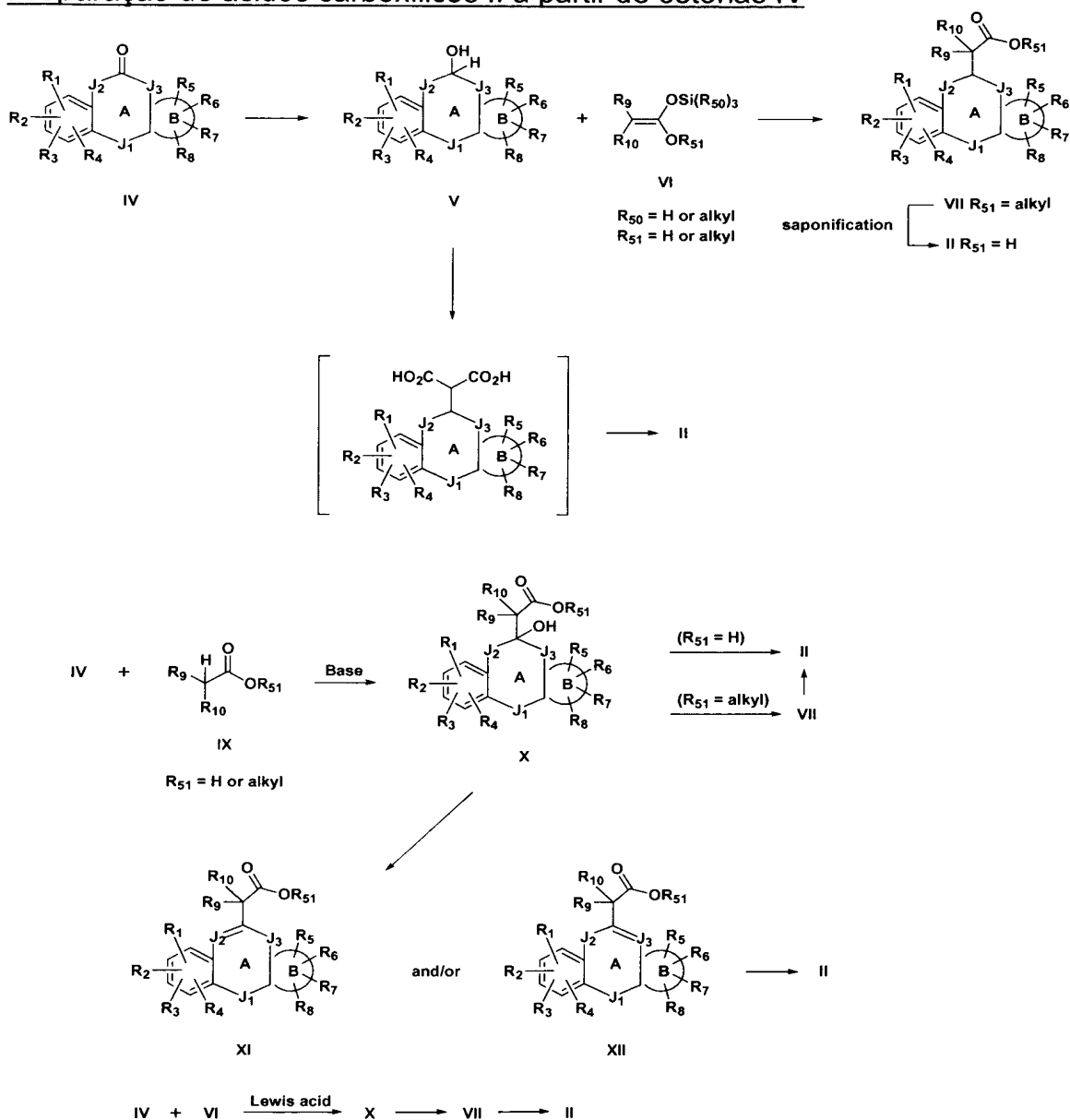
(tal como fluoreto cianúrico). Condensação do haleto de acila (cloreto ou fluoreto) com a amina **III** (tipicamente realizada na presença de uma base tal como piridina ou trietilamina em um solvente aprótico) pode em seguida fornecer a amida **Ia**. Em casos onde $R_{11} = H$ (isto é, **III** = NH_2Z), o produto imediato de condensação de **II** e **III** (**Ia**, $R_{11} = H$) pode ser convertido em **Ib** (R_{11} = alquila) por tratamento de **Ia** com um agente de alquilação (haleto de alquila, sulfonato de alquila, ou similar) na presença de uma base (carbonato de cézio, hidreto de sódio, ou similar). **Ia** ($R_{11} = H$) pode ser convertido em **Ib** ($R_{11} = C(O)alquila$, $CO_2alquila$) por tratamento com uma base forte (hidreto de sódio, diisopropil amida de lítio, ou similar) seguido por acilação com um reagente de acilação apropriado (um cloreto ácido, cloroformato, ou similar). Similarmente, sulfonilação pode ser realizada por tratamento com uma base e haleto de sulfonila para fornecer **Ib** ($R_{11} = SO_2arila$ ou $SO_2alquila$). Arilação de **Ia** para produzir **Ib** ($R_{11} = arila$) pode da mesma forma ser realizada por N-arilação catalisada por paládio de amidas (veja, por exemplo, Yin, J.,; Buchwald S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101-1104 e referências citadas aqui) ou a arilação promovida por cobre de amidas com ácidos aril borônicos ou arilsiloxanos (veja, por exemplo, Lam, P. e outros *Sinlett* **2000**, 674-676).

O Esquema 2 ilustra vários métodos para a preparação do ácido carboxílico intermediário **II**. A cetona intermediária **IV** pode ser reduzida a álcool **V** por tratamento com um agente de redução (tipicamente um hidreto de metal tal como boroidreto de sódio em metanol ou hidreto de alumínio de lítio em éter dietílico ou THF). Em um modo de preparação, o álcool pode ser condensado com ácido malônico para produzir, depois da descarboxilação de um ácido dicarboxílico intermediário putativo, o intermediário desejado **II** (Jones e outros *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2843; Beylin e outros *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 953-956.). O álcool **V** pode da mesma forma ser tratado com um silil ceteno acetal, representado por **VI**. Em casos onde $R_9 = R_{10} = R_{50} = R_{51} = Me$, **VI** pode ser obtido a partir de fontes comerciais. A condensação de **V** ($J_2 = J_3 = ligação$) com **VI** para produzir **VII** geralmente requer a presença de um ácido de Lewis, tal como eterato de trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio, ou similar e é melhor realizado em um solvente polar,

aprótico tal como diclorometano. Saponificação de éster **VII** para **II** pode ser realizada com hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em água na presença de co-solventes tal como metanol, THF, e/ou DMSO. Em casos onde $R_9 = R_{10} =$ alquila, a hidrólise de éster **VII** é melhor realizada em temperatura elevada (geralmente 80°C durante tempos prolongados (> 5h)).

ESQUEMA 2

Preparação de ácidos carboxílicos **II** a partir de cetonas **IV**



- alquila
- saponificação
- e/ou
- ácido de Lewis

5 A cetona **IV** pode da mesma forma ser condensada com um enolato derivado de éster **IX** (R_{51} = alquila), preparado por tratamento de **IX** com uma base apropriada (diisopropil amida de lítio, hexametildissilizano de lítio ou potássio ou similar) em temperatura baixa (-78°C a 0°C , para produzir éster **X**. Um ácido carboxílico intermediário **X** (R_{51} = H) pode da mesma

10 forma ser preparado primeiro tratando-se um ácido carboxílico **IX** (R_{50} = H) com pelo menos dois equivalentes de uma base forte (preferivelmente diisopropil amida de lítio ou dietil amida de lítio) para gerar um diânion de enodiolato. Geração do enodiolato é preferivelmente realizada a 0°C a 55°C . Condensação do enodiolato preparado *in situ* com cetona **IV** pode em segui-

15 da produzir o ácido de hidróxi **X** (R_{51} = H). Em casos onde um ou ambos dentre J_2 , J_3 = alquilenos, o álcool intermediário **X** pode facilmente desidratar-se para produzir os intermediários insaturados **XII** e/ou **XI**. A desidratação pode ocorrer espontaneamente por exposição de **X** (J_2 , J_3 = alquilenos) em condições ácidas, tal como ácido aquoso ou ácido de Lewis (trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio, ou similar). As olefinas intermediárias **XI** e **XII**

20 podem ser reduzidas para produzir para éster **VII** (R_{51} = alquila) sob hidrogenação catalítica (tipicamente paládio em carbono na presença de gás de hidrogênio) que pode ser saponificada como descrito acima para preparar ácido carboxílico **II**. Alternativamente, em casos onde olefinas **XI** e **XII** são

25 ácidos carboxílicos (R_{51} = H), hidrogenação catalítica (tipicamente paládio em carbono na presença de gás de hidrogênio) pode diretamente fornecer o ácido carboxílico **II**. Em casos onde desidratação de álcool **X** para **XI** e/ou **XII** não ocorre espontaneamente, **X** (R_{51} = H) pode ser reduzido a **II**. A reação é preferivelmente realizada com um silano (tipicamente trietilsilano) na presen-

30 ça de um ácido prótico (tipicamente ácido trifluoroacético). O éster **X** (R_{51} = alquila) pode da mesma forma ser reduzido a éster **VII** sob as mesmas condições empregadas para conversão de **X** para **II**. Éster **VII** pode ser hidrolí-

sado para ácido **II** sob condições descritas acima.

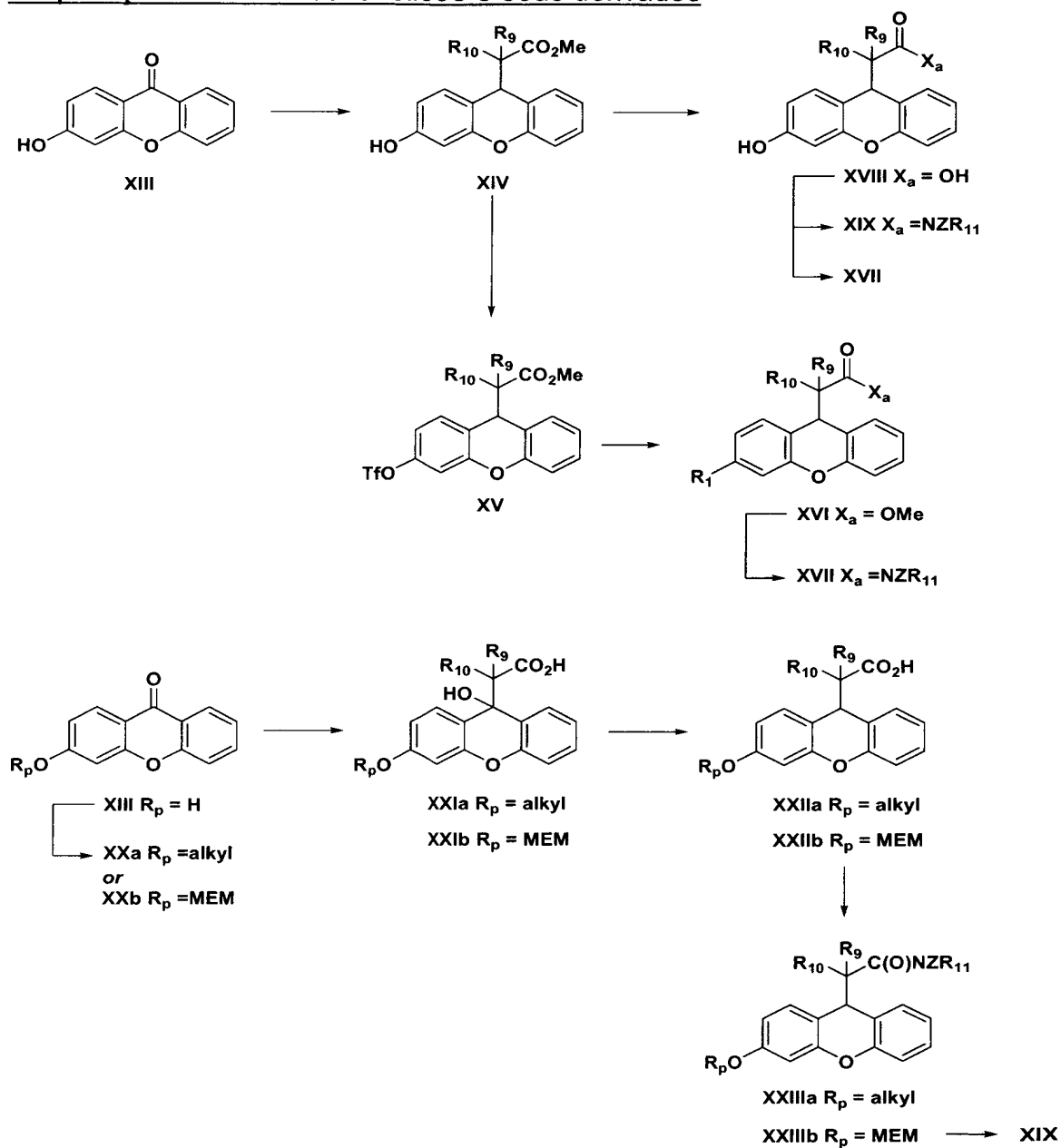
A cetona **IV** pode da mesma forma ser tratada com silil ceteno acetal **VI** para fornecer o éster de hidróxi **X** (R_{51} = alquila). A condensação é melhor realizada na presença de um ácido de Lewis (eterato de trifluoreto de boro, ou similar) em diclorometano a 0°C. Éster de hidróxi **X** pode ser isolado, ou, alternativamente, redução *in situ* ao éster pode ser realizada **VII**. Em casos onde qualquer um ou mais dentre R_1 - R_4 = OH, adição de trietilsilano à mistura reacional contendo o éster de hidróxi não isolado **X** pode produzir o éster **VII**. Alternativamente, adição de um ácido prótico forte (tipicamente ácido trifluoroacético) e trietilsilano à mistura reacional contendo éster de hidróxi não isolado **X** podem fornecer éster **VII**. Conversão de éster **VII** para ácido carboxílico **II** pode em seguida ser realizada como descrito acima.

A síntese de exemplos com base em xanteno hidroxilados e derivados é descrita no Esquema 3. 3-Hidróxi-9H-xanten-9-ona **XIII** ("Sieber linker", Sieber P. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6147-6150) pode ser convertido em éster **XIV** por tratamento com um silil ceteno acetal (por exemplo, (1-metóxi-2-metilprop-1-enilóxi)trimetilsilano, onde R_9 = R_{10} = Me) na presença de um ácido de Lewis apropriado (preferivelmente eterato de trifluoreto de boro) em diclorometano a 0°C. Adição subsequente de um agente de redução (preferivelmente trietilsilano) pode produzir o metil éster **XIV**. O grupo hidroxila fenólico de **XIV** pode ser derivado por vários meios diferentes. Tratamento de **XIV** com um reagente de triflação (anidrido triflico, $PhNTf_2$, ou similar) na presença de uma base adequada (trietilamina, piridina, ou similar) pode produzir um triflato de arila **XV** que pode sofrer reações de acoplamento cruzado mediadas por metal. Por exemplo, acoplamento de Suzuki pode ser realizado por tratamento de **XV** com um ácido aril borônico ou éster de boronato de arila na presença de um catalisador de paládio (tetracis trifenilfosfina paládio, ou similar) e uma base aquosa (carbonato de potássio, carbonato de sódio, fosfato de potássio ou similar) em um solvente apropriado ou combinação de solvente (DMF, tolueno/etanol, 1,4-dioxano ou similar) em temperatura elevada (tipicamente 100°C pode fornecer um metil éster de intermediário arilado **XVI**. (R_1 = arila). O triflato pode da mesma forma sub-

meter-se a uma variedade de outras reações de acoplamento cruzado mediadas por metal conhecidas por alguém versado na técnica (Veja, por exemplo, Meijere, A., & Diederich, F. (2004). *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. (2ª ed.): John Wiley & Sons). Saponificação do éster **XVI** sob condições descritas acima para a preparação de **II** de **VII**, seguido por condensação sob as condições descritas acima para a preparação de **Ia** de **II** pode produzir produtos de xanteno **XVII**. O éster de fenol **XIV** pode da mesma forma ser hidrolisado para ácido carboxílico **XVIII** sob condições descritas acima para a preparação de **VII** de **II**. Amida **XIX** pode em seguida ser preparada como descrito acima para a preparação de **Ia** de **II**. A amida **XVII** pode da mesma forma ser preparada a partir da amida **XIX** por conversão para um derivado de triflato como descrito acima para a preparação de **XV** de **XIV** seguido por acoplamento cruzado catalisado por paládio como descrito acima para a preparação de **XVI** de **XV**.

ESQUEMA 3

Preparação de xantenos fenólicos e seus derivados



5 Legenda das figuras

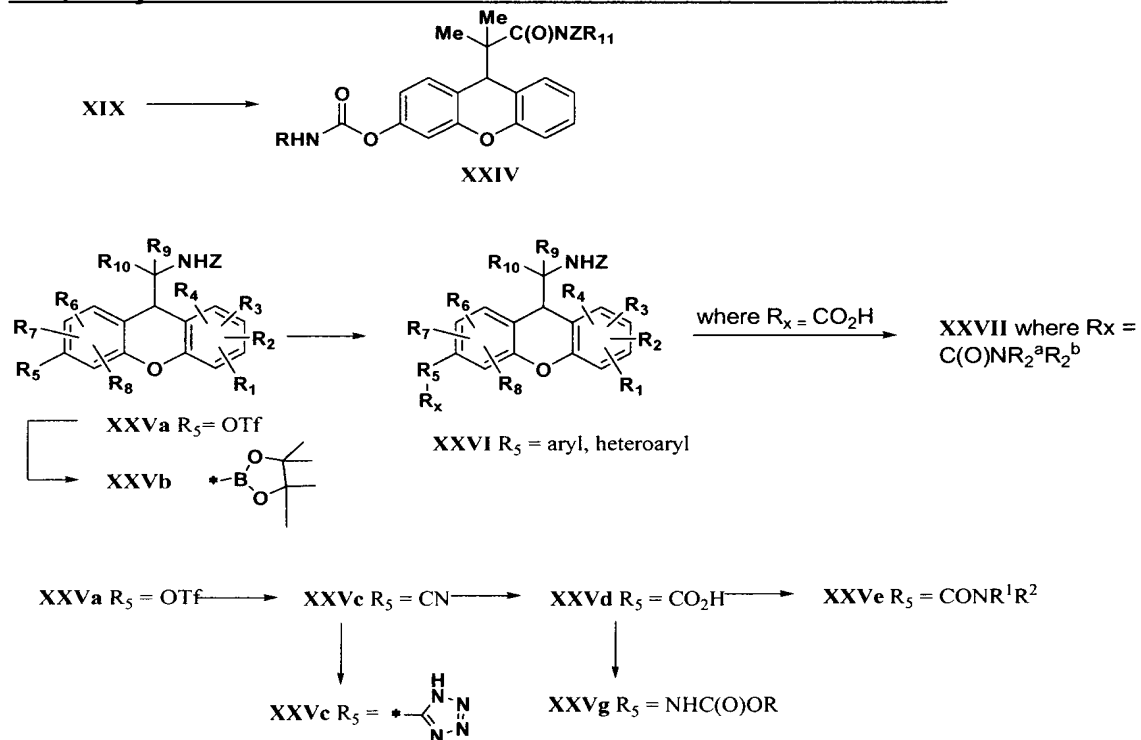
- alquila

3-Hidróxi-9H-xanten-9-ona ("Sieber linker") (**XIII**) pode ser convertido ao alquil éter correspondente **XXa** ou (2-metoxietóxi)metila (MEM) éter **XXb** por tratamento com uma base apropriada (tipicamente hidreto de

sódio) em um solvente polar aprótico (tipicamente DMF) na presença de um haleto de alquila (tipicamente um haleto primário tal como iodometano) ou MEM-Cl. Os ácidos de hidróxi **XXIa** e **XXIb** podem ser preparados como descrito acima para a preparação de **X** ($R_{51} = H$). Redução como descrita
 5 acima para a preparação de **II** diretamente de **X** pode em seguida produzir **XXIIa** ou **XXIIb**, que pode ser convertido em **XXIIIa** ou **XXIIIb** sob as condições descritas acima para a preparação de **1a** de **II**. **XXIIIa** pode ser conver-
 tido em fenol **XIX** por tratamento com tiofenol ou 2-aminotiofenol na presen-
 10 ça de uma quantidade de estequiométrica de carbonato de potássio em N-metil-pirrolidinona em temperatura alta (tipicamente 200°C - 205°C em um reator de microonda) (veja Chakraborti, e outros *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6406-6414).

ESQUEMA 4

Preparação de derivados de xanteno não fenólicos substituídos



Legenda das figuras

- ondo
- arila
- heteroarila

Em uma modalidade, compostos de exemplo representados por **XIX** podem ser convertidos a compostos de exemplo representados por **XXIV** (Esquema 4). Desse modo, tratamento de **XIX** com um isocianato de alquila ou arila na presença de uma base não nucleofílica (preferivelmente N,N-diisopropiletil amina) em um solvente polar, aprótico (preferivelmente 1,4-dioxano), preferivelmente em temperatura ambiente pode fornecer **XXIV**. Intermediário **XXV** onde R5 é triflato ou nonoflato (ONf) pode ser convertido em xanteno arilado **XXVI** por acoplamento de Suzuki com um boronato de arila apropriado. Por exemplo, tratamento de **XXV** com qualquer ácido aril borônico, sal de trifluoroborato de arila, ou boronato de arila (por exemplo, boronato de arila pinacol) na presença de um catalisador de paládio (0) (preferivelmente tetracistrifenilfosfina paládio (0)) e base (preferivelmente, carbonato de sódio aquoso, carbonato de potássio, fosfato de potássio ou similar) em um sistema de solvente tipicamente empregado para reações de acoplamento de Suzuki (tal como tolueno/etanol, água/DMF ou similar) pode fornecer **XXVI**. Alternativamente, **XXV** pode ser convertido em um éster de boronato (por exemplo, boronato de pinacol **XXVb**) por tratamento com um catalisador de paládio (tipicamente dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno-paládio (II)) na presença de uma fonte de boro (preferivelmente bis (pinacolato)diboro) na presença de uma base (preferivelmente acetato de potássio). Conversão de **XXVb** em **XXVI** pode ser realizada por acoplamento cruzado com um haleto de arila ou heteroarila sob condições de Suzuki como descrito acima para a conversão de **XXV** para **XXVI**. Onde **XXVI** é anexado com um grupo ácido carboxílico, conversão em uma carboxamida (**XXVII**) pode ser realizada sob qualquer número das condições típicas para condensação desidrativa de aminas e ácidos carboxílicos, por exemplo, como descrito para a conversão de **II** em **Ia**. O triflato (ou nonflato) **XXVa** pode da mesma forma ser convertido em nitrilos **XXVc** por métodos para cianação catalisada por paládio de haletos de arila (Sundmeier, M. e outro, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3513). Por exemplo, tratamento de **XXVa** com uma fonte de cianeto (tipicamente cianeto de zinco) na presença de um catalisador de paládio (tipicamente tetracis trifenilfosfina paládio (0)) em um solvente polar

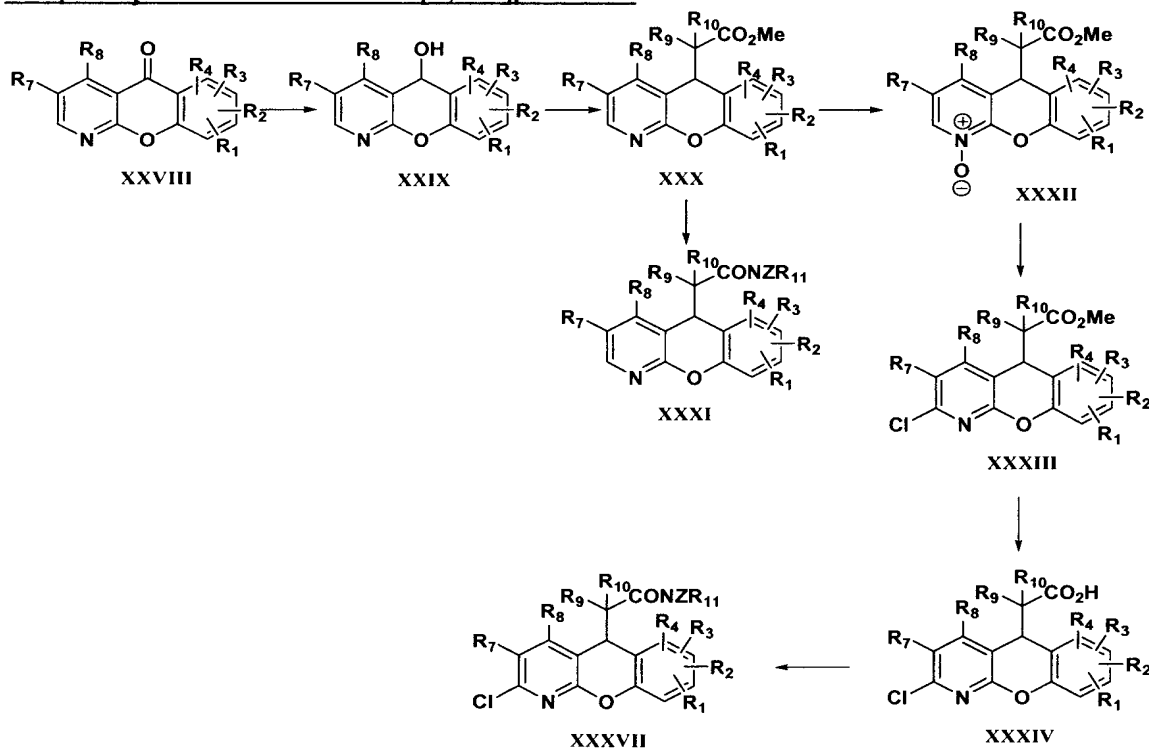
(tipicamente DMF) em temperatura elevada (tipicamente 120°C) fornece nitrilos **XXVc**. Os nitrilos **XXVc** podem ser hidrolisados para fornecer ácidos carboxílicos **XXVd** por tratamento com peróxido de sódio em água. Condensação de ácidos **XXVd** com aminas primárias ou secundárias (como descrito para conversão de **II** a **Ia**) pode fornecer carboxamidas **XXVe**. Os nitrilos **XXVc** podem ser convertidos em tetrazóis **XXVf** por condensação com uma fonte de azida (preferivelmente azida de sódio) na presença de um ácido (preferivelmente cloreto de amônio ou trimetilsilil azida ou óxido de tributílo estanho). Os ácidos carboxílicos **XXVd** podem da mesma forma ser convertidos em carbamatos **XXVg** por redistribuição de Curtius. Desse modo, conversão para **XXVd** para uma acil azida (tipicamente realizada por exposição a difenilfosforil azida), na presença de uma amina terciária (tipicamente trietilamina), com aquecimento, seguido extinguindo-se com um álcool, pode produzir carbamatos **XXVg**.

Exemplos com base em Azaxanteno podem ser preparados como ilustrado no Esquema 5. 5*H*-Cromeno[2,3]piridin-5-ona **XXVIII** (comercialmente disponível ou preparado da maneira descrita por Villani e outro, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1) pode ser reduzido ao álcool correspondente **XXIX** sob tratamento com boridreto de sódio em metanol anidro como descrito por Bristol, e outros (*J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 1010-1013). Tratamento de **XXIX** com o acetal de trimetil silil ceteno de isobutirato de metila como descrito acima para a preparação de **VII** a partir de **V** pode produzir o éster **XXX**. Hidrólise do éster como descrito acima para a preparação de **II** a partir de **VII**, seguido por amidação como descrito para a preparação de **Ia** a partir de **II** e **III** pode fornecer as amidas de azaxanteno **XXXI**. Alternativamente, oxidação de **XXX** pode ser realizada sob condições para a preparação de N-óxidos de piridina (preferivelmente mCPBA em diclorometano) para produzir o N-óxido **XXXII**, que pode em seguida ser tratado com um reagente de cloração apropriado (preferivelmente oxicloreto fosforoso, POCl₃, na ausência de um co-solvente) para produzir o cloroazaxanteno **XXXIII**. Saponificação de **XXXIII** para ácido carboxílico **XXXIV** pode ser realizado sob condições descritas acima para a preparação de **VII** a partir de **II**, preferivelmente na

ausência de DMSO. Condensação de **XXXIV** com uma amina ($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$) em temperatura elevada (tipicamente 130°C) pode fornecer **XXXVa** (Esquema 6, $\text{R}_5 = \text{NR}_{12}\text{R}_{13}$). Alternativamente, acoplamento de Suzuki a partir de **XXXIV** com um ácido aril borônico adequado ou boronato de arila como descrito acima para a preparação de **XVI** a partir de **XV** pode fornecer **XXXVb**. **XXXVa** e **XXXVb** podem ser convertidos em **XXXVIa** ou **XXXVIb**, respectivamente, seguindo as condições descritas acima para a preparação de **Ia** a partir de **II** e **III**. O ácido carboxílico **XXXIV** pode da mesma forma ser convertido em amida **XXXVII** como descrito acima para a preparação de **Ia** a partir de **II** e **III**. Arilação como descrito acima para a preparação de **XVI** a partir de **XV** pode fornecer **XXXVIb**. Quaisquer dos intermediários racêmicos **XXX - XXXVII** ou compostos de exemplo podem ser separados em enantiômeros purificados, únicos por quaisquer dos vários métodos conhecidos a alguém versado na técnica.

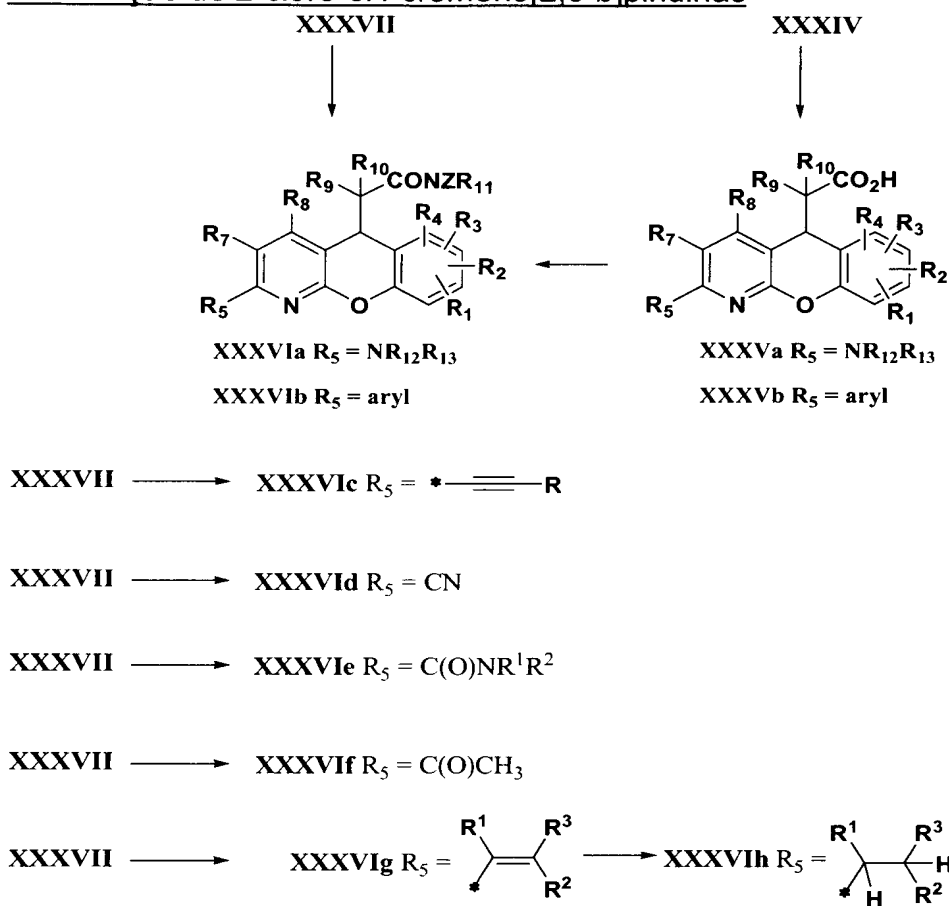
15 ESQUEMA 5

Preparação de 5H-cromeno[2,3-b]piridinas



ESQUEMA 6

Elaboração de 2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridinas

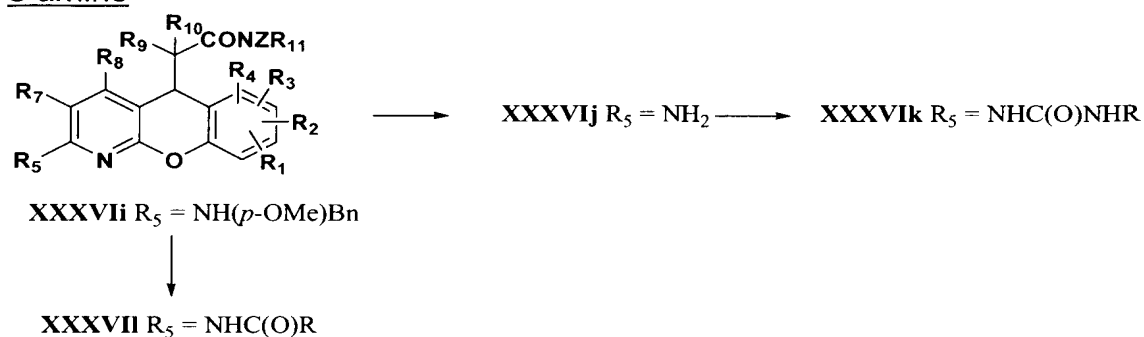


- O cloreto **XXXVII** (Esquema 6) pode da mesma forma submeter-se ao acoplamento cruzado de Sonagashira ou Stevens-Castro com alquinas na presença de um catalisador de paládio (preferivelmente cloreto de bis (trifenilfosfina)-paládio (II) com iodeto cuproso catalítico na presença de uma base de amina secundária impedida (preferivelmente diisopropilamina) para produzir alquinas **XXXVIc**. **XXXVII** pode da mesma forma ser convertido em nitrilos **XXXVID**, como descrito para a preparação de **XXVc** a partir de **XXVa**. **XXXVII** pode da mesma forma ser convertido em amidas **XXXVIE** em um procedimento de duas etapas envolvendo hidrólise inicial por hidróxido (tipicamente hidróxido de potássio) para produzir um ácido carboxílico ($R_5 = \text{CO}_2\text{H}$) que pode em seguida ser condensado com aminas primárias ou secundárias como descrito para a preparação de **Ia** a partir de **II** para produzir carboxamidas **XXVIE**. **XXXVII** pode da mesma forma ser convertido em ce-

tonas **XXXVif** como descrito por Jean-Yves Legros e outros (*Tetrahedron* **2001**, 57, 2507). Tratamento de **XXXVII** com boronatos de alquenila (ou sal de trifluoroborato) sob condições descritas para a preparação de **XXXVib** a partir de **XXXVII** pode proporcionar compostos de exemplo de alquenila (**XXXVig**). Hidrogenação de **XXXVig** pode ser realizada com um catalisador de paládio (preferivelmente paládio em carvão) sob uma atmosfera de hidrogênio para proporcionar compostos de alquila correspondentes **XXXVih**.

ESQUEMA 7

Preparação de 5H-cromeno[2,3-b]piridinas substituídas por carbamoila, uréia e amino



5H-cromeno[2,3-b]piridinas substituídas por carbamoila, amino e uréia podem ser preparados como mostrado no Esquema 7. Desse modo, o aquecimento de uma solução de *p*-metóxi benzilamino-substituído **XXXVIIi** (preparado como descrito acima para a preparação de **XXXVla**) em ácido trifluoroacético (preferivelmente a 50°C) pode fornecer aminas **XXXVIj**. As aminas **XXXVIj** podem ser convertidas em uréias **XXXVIk** primeiro tratando-se com um reagente de carbonilação (tal como cloroformato de fenila) na presença de uma base (preferivelmente piridina) para proporcionar intermediários carbamoilados ($R_5 = \text{NHC(O)OPh}$) que, sem isolamento, pode em seguida ser condensado com aminas, com aquecimento (tipicamente a 100°C). As aminas **XXXVIIi** podem da mesma forma ser convertidas em amidas **XXXVII** por acilação com um reagente de acilação apropriado (haleta de ácido, ou outro ácido carboxílico adequadamente ativado como descrito para a preparação de **Ia** a partir de **II**), seguido por clivagem do grupo *p*-metoxibenzila como descrito para a preparação de **XXXVIj** a partir de **XXXVIIi**.

2-(Fenila *para*-substituída)-5*H*-cromeno[2,3-*b*]piridinas podem ser também elaboradas como descrito no Esquema 8. Fenóis **XXXVI_m** ($R_x = OH$) podem ser alquilados sob condições de Mitsunobu (*Síntese* 1, 1981). Desse modo, o tratamento de **XXXVI_m** com um álcool (R_iOH) na presença

5 de uma fosfina (preferivelmente, trifenilfosfina) e um diazodicarboxilato de alquila (preferivelmente azodicarboxilato de diisopropila ou dietilazodicarboxilato) em tetraidrofurano pode fornecer éteres **XXXVI_n**. Tioéteres (por exemplo, **XXXVI_o**, $R_x = SMe$) podem ser oxidados em sulfóxidos ou sulfonas (**XXXVI_p**) por tratamento com quaisquer de vários oxidantes, incluindo ácido

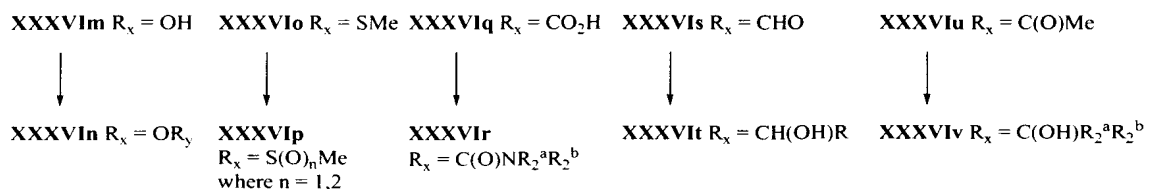
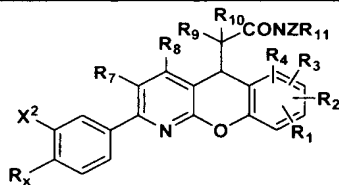
10 *m*-cloroperbenzóico. Ácidos carboxílicos (**XXXVI_q**) podem ser convertidos em benzamidas (**XXXVI_r**) utilizando muitos métodos miríades para a conversão de ácidos benzóicos para benzamidas. Preferivelmente, tratamento de **XXXVI_q** com reagente(s) de ativação (tipicamente HOBt na presença de uma carbodiimida tal como EDCI) na presença de base de amina terciária (tipicamente trietilamina ou diisopropiletilamina) e aminas primárias ou secundárias em um solvente polar, aprótico (tipicamente acetonitrilo ou DMF) produz benzamidas **XXXVI_r**. Aldeído **XXXVI_s** pode ser convertido em álcool **XXXVI_t**

15 por redução com um agente de redução apropriado (boroidreto de sódio, ou similar) ou por tratamento com um nucleófilo organometálico (alquil ou aril lítio, reagente de Grignard, ou similar). Similarmente, cetonas **XXXVI_u** podem ser condensadas com nucleófilos organometálicos para fornecer álcoois terciários **XXXVI_v**.

20

ESQUEMA 8

Elaboração de 5*H*-cromeno[2,3-*b*]piridinas substituídas por fenila



Esquema 9 ilustra vários métodos clássicos para sintetizar intermediários reativos **XXXVIII** - **XLIII** que são em seguida utilizados para formar heterociclos **XLIV** e **XLV** (NHR₁₁Z). Esquema 5, reação (1) mostra condições típicas para alfa brominação para uma cetona. Neste caso específico, brominação ocorre primeiro na posição benzílica e em seguida na posição R₈-substituída desejada. Utilizando o procedimento de Chi e outros (*Org. Lett.* **2003**, 5, 411-414), dibrominação seguida por desbrominação com acetona produz a alfa-bromocetona desejada **XXXVIII**.

Esquema 5, reação (2) é a mesma transformação como reação (1) porém quando a posição benzílica é substituída com R⁴ e R⁵, brominação ocorre seletivamente ou exclusivamente na posição desejada para produzir estrutura **XXXIX**.

Esquema 5, reação (3) é um resumo do método de Takano (*Heterocycles* **1989**, 29, 1861-1864; da mesma forma veja Zhao e outros *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 6, 2531-2539) que descreve o uso de cupratos para abrir epicloroidrina para formar cloroidrinas. Deveria ser notado que reagentes de Grignard eles abrem epóxidos na presença ou ausência de sais de cobre (veja, Mazzocchi e outros *Synth Commun.* **1986**, 309-312; *Eur. J. Med. Chem.* **1979**, 14, 165-170). Oxidação da cloroidrina utilizando periodinano de Dess-Martin ou outro oxidante adequado produz a clorometilcetona desejada **XL**.

Outro método de formar clorometilcetonas é mostrado no Esquema 5 reação (4). Litação de grupos metila ativados utilizando butillítio seguido por reação com cloroacetilcloreto (ou cloroacetato de etila, *Khim. Geterot. Soed.* **1986**, 6, 802-809) diretamente fornece o intermediário de clorometilcetona **XLI**.

Esquema 5, reação (5) mostra o método de Nugent e outros (*J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1629-1633) utilizando metilida de dimetilsulfoxônio para nucleofílicamente adicionar ésteres formando ilidas de β-ceto enxofre reativas **XLII**.

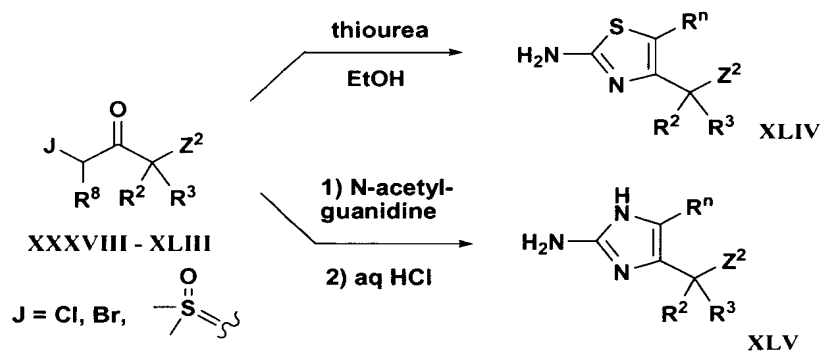
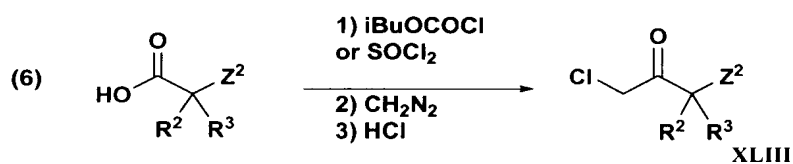
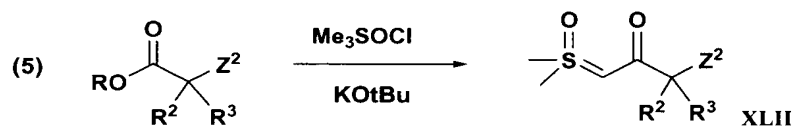
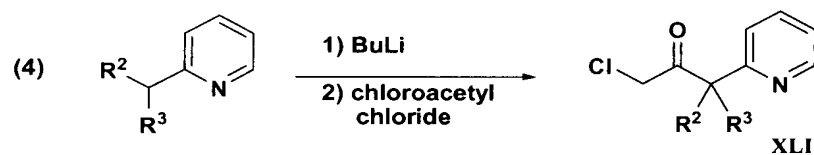
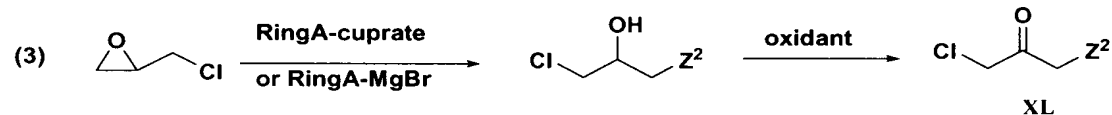
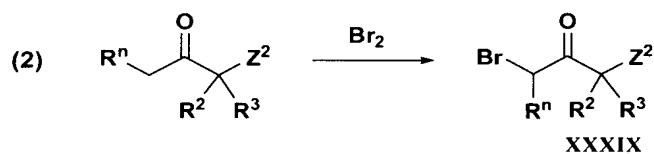
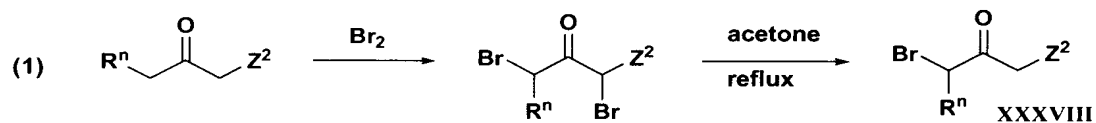
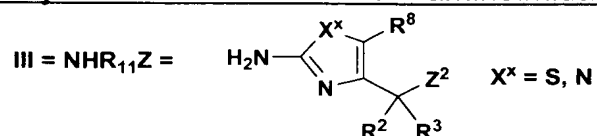
Ultimamente, um procedimento de homologação de ácido amplamente utilizado mostrado no Esquema 5 reação (6) envolve a conversão

de um ácido carboxílico em um anidrido misto (ou cloreto de ácido) seguido por tratamento com diazometano e em seguida HCl para formar a clorometilcetona XLIII.

- 5 Intermediários reativos **XXXVIII - XLIII** podem ser tratados com tiouréia com ou sem ácido adicionado para produzir os 2-aminotiazóis substituídos desejados **XLIV**. Síntese de 2-aminoimidazóis substituídos **XLV** é melhor realizada utilizando o procedimento de Little e Webber (*J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7299-7305) utilizando N-acetilguanidina como o nucleófilo seguido por hidrólise de ácido do grupo acetila.

ESQUEMA 9

Preparação de 2-aminotiazóis e 2-aminoimidazóis



Legenda das figuras

- acetona
- refluxo
- cuprato
- 5 - oxidante
- cloreto de cloroacetila
- tiouréia
- N-acetil guanidina

10 Z^2 é um anel de cicloalquila, cicloalquenila, cicloeteroalquila, arila, ou heteroarila;

R_2 e R_3 são independentemente a cada ocorrência hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, ciano, nitro, NR^eR^f , ou CHO;

15 ou R_2 e R_3 combinam para formar =O ou uma ligação dupla, em que a ligação dupla é substituída por hidrogênio, arila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, amino, amino substituído, alcoxialquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila, heteroarila, cicloeteroalquila, heteroarilalquila, cicloeteroalquilalquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila;

20 R^e e R^f são independentemente a cada ocorrência selecionados a partir de hidrogênio, arila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, amino, amino substituído, alcoxialquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila, heteroarila, cicloeteroalquila, heteroarilalquila, cicloeteroalquilalquila, cicloalquila e cicloalquilalquila, contanto R^e e R^f não sejam ambos o alcóxi ou amino;

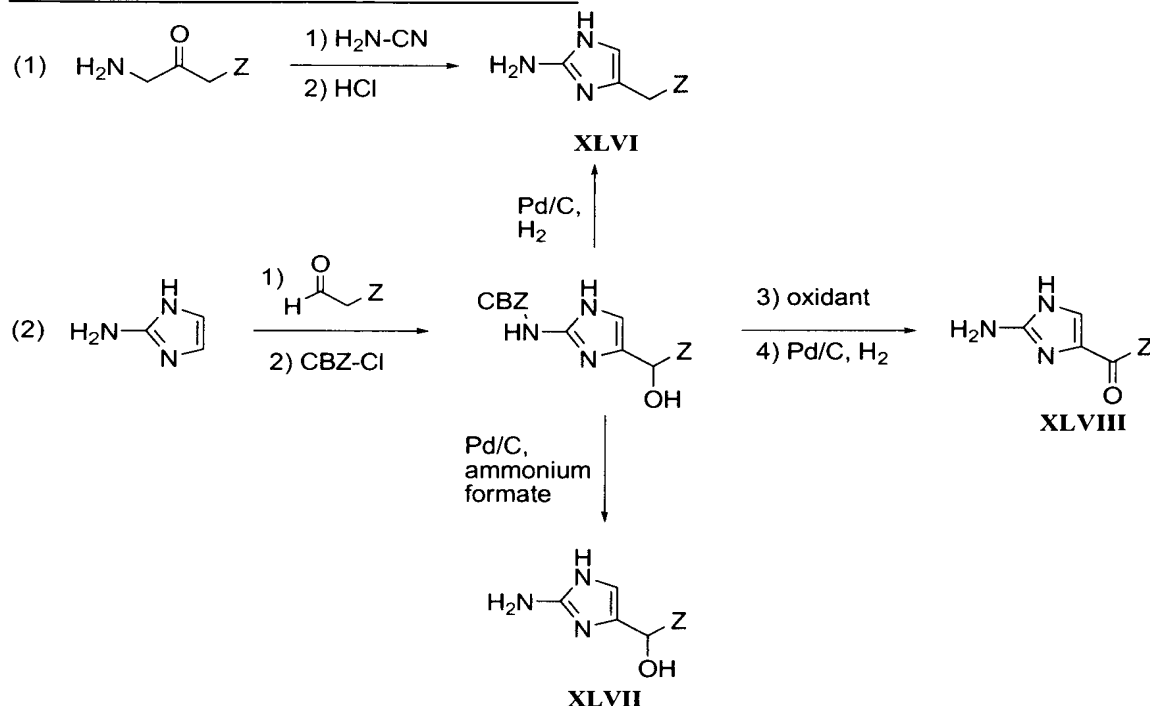
25 ou R^e e R^f a cada ocorrência podem ser empregados juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de heteroarila ou cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos que podem ser N, O ou S.

30 Duas outras sínteses de 2-aminoimidazóis são listadas no Esquema 10 abaixo. No Esquema 10, reação (1), um aminometilcetona é condensada com cianamida para formar uma guanidinometilcetona intermediária que sofre desidratação sob tratamento com HCl (veja, Lancini e Lazzari, *J. Het. Chem.* **1966**, 3, 152-154) para formar composto **XLVI**. Aminometil

cetonas podem ser sintetizadas a partir dos intermediários reativos XXXVIII-XLIII (Esquema 5) utilizando procedimentos padrões conhecidos a alguém versado na técnica.

ESQUEMA 10

5 Síntese adicional de 2-aminoimidazóis



Legenda das figuras

- oxidante

10 - formato de amônio

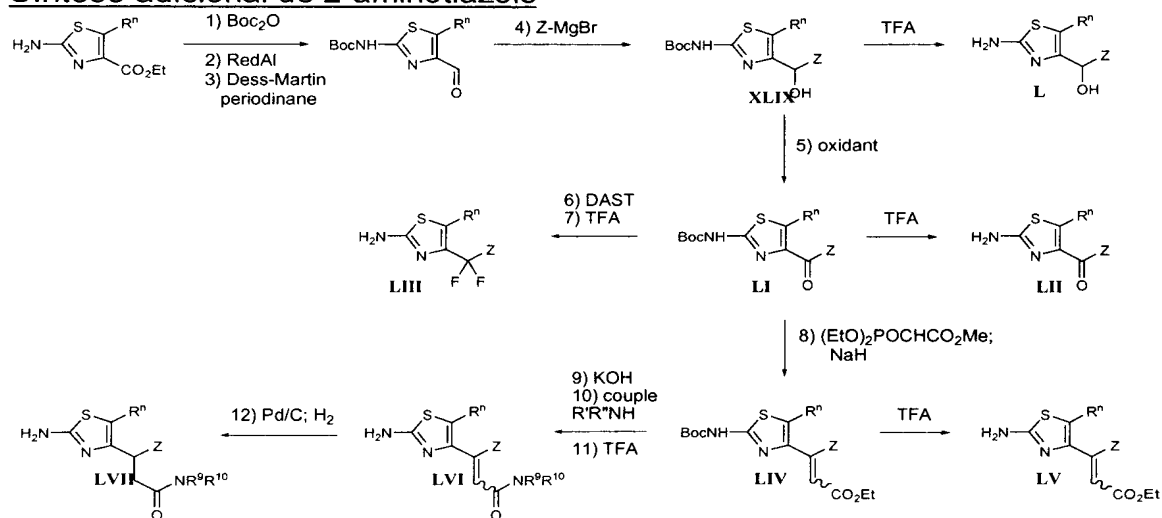
Esquema 10 (acima) detalha o procedimento de Horne e outros (*Tetrahedron. Lett.* **1993**, 34, 6981-6984) para preparar 2-aminoimidazóis substituídos. 2-aminoimidazóis comercialmente disponíveis reagem com aldeídos para formar hidroxialquilaminoimidazóis que são convenientemente protegidos *in situ* com um grupo CBZ *in situ* para facilitar a purificação. Hidrogenação catalítica deste intermediário sob condições moderadas primeiro reduz o grupo CBZ para produzir os hidroxialquilaminoimidazóis **XLVIII**. Hidrogenação prolongada sob condições mais fortes reduz o grupo hidroxila benzílico para produzir o composto **XLVI**. Se o hidroxialquilaminoimidazol intermediário for primeiro oxidado (utilizando periodinano de Dess-Martin por

exemplo) e em seguida tratado com sob condições de hidrogenação moderadas, o composto de 2-amino-4-cetoimidazol **XLVIII** é formado.

Esquema 11 ilustra várias outras transformações sintéticas para preparar 2-aminotiazóis substituídos. A partir de éster 2-aminotiazol-4-carboxílico comercialmente disponível, o grupo amino foi protegido utilizando anidrido de Boc e o éster reduzido com RedAl. Oxidação do álcool com periodinano de Dess-Martin produz o aldeído que pode submeter-se às reações com reagentes organometálicos tais como reagentes de Grignard para produzir o composto **XLIX**. Desproteção de TFA de **XLIX** produz **L** que é preparado para acoplamento em núcleos diferentes para preparar compostos da Fórmula I. Alternativamente, oxidação de intermediário **XLIX** produz o composto ceto **LI** que pode ser desprotegido para produzir composto **LII**, fluorado utilizando (dietilamino) trifluoreto de enxofre (DAST) e desprotegido para produzir composto **LIII**, ou homologado utilizando um procedimento de Horner-Wadsworth-Emmons para produzir o éster α,β -insaturado **LIV**. Éster **LIV** pode ser desprotegido com TFA para produzir o composto **LV**, o éster convertido que utiliza procedimentos padrões para amida **LVI** e finalmente reduziu a amida **LVII**.

ESQUEMA 11

20 Síntese adicional de 2-aminotiazóis

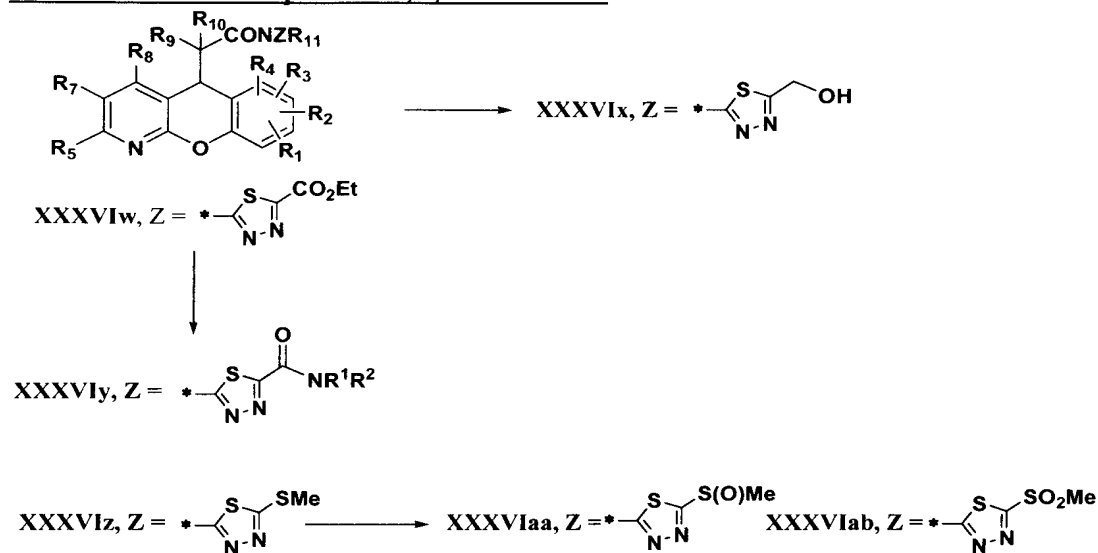


Legenda das figuras

- periodinano
- oxidante
- acoplamento

ESQUEMA 12

5 Síntese e Elaboração de 1,3,4-tiadiazóis



Esquema 12 ilustra a preparação de alguns compostos de exemplo onde grupo Z é um 1,3,4-tiadiazol 5-substituído. Desse modo, o éster **XXXVIw** pode ser reduzido pela ação de vários agentes de redução, tal como boroidreto de sódio, para produzir álcool **XXXVIx**. Alternativamente, éster **XXXVIw** pode ser hidrolisado a um ácido carboxílico (tipicamente empregando hidróxido de sódio aquoso em metanol) que pode em seguida submeter-se à condensação com aminas primárias ou secundárias sob condições padrões (tal como descritas para a preparação de **la** a partir de **II**) para fornecer carboxamidas **XXXVII**. Compostos de exemplo contendo 5-alquiltio-1,3,4-tiadiazóis (**XXXVIz**) podem ser oxidados em sulfóxidos (**XXXVIaa**) e/ou sulfonas (**XXXVIab**) sob a ação de um oxidante apropriado, tal como *m*-CPBA.

O Esquema 13 ilustra exatamente várias sínteses de cetonas IV que foi descrita na literatura. Esquema 13, reação (1) mostra o método de Zhao e Larock (Organic Letters 2005, 7, 4273-4275) para a síntese de um pote de xantonas e tioxantonas pelo acoplamento-ciclização tandem de ari-

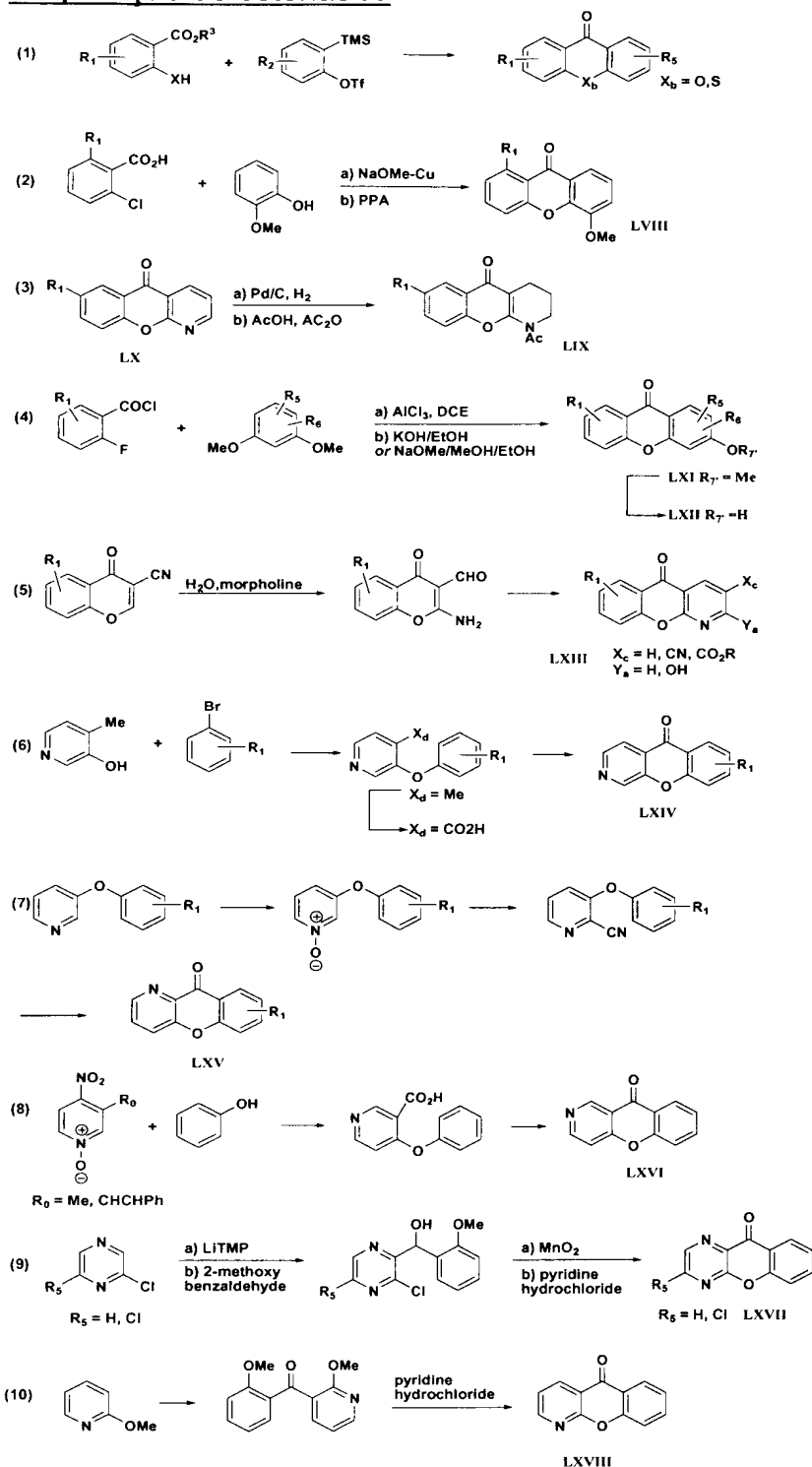
nas e salicilatos. Esquema 13, sequência de reação (2) ilustra a preparação de xantonas **LVIII** pela condensação de Ullman de ácidos o-halobenzóico e

fenóis seguido por ciclicação induzida por ácido polifosfórico, como descrito por Galt e outros (J. Med. Chem. 1989, 32, 2357-2362). Uma variedade de xantonas substituídas por metila-, nitro-, carbóxi- e nitro- relacionadas podem ser preparadas por um método similar (Pickert e outros Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 177-192). Química similar pode ser utilizada para a preparação de ácidos 9-oxo-9H-xanteno-4-acéticos variavelmente substituídos de acordo com os procedimentos de Rewcastle e outros (J. Med. Chem. 1991, 34, 217-222 e J. Med. Chem. 1989, 32, 793). 4-Metoxixantona pode ser preparada pelo procedimento de duas etapas descrito por Coelho e outros (Helv. Chim. Act. 2001, 84, 117-123). 1-Hidroxixantona pode ser preparada pela condensação de ácido salicílico e resorcinol na presença de cloreto de zinco (ibid). 2-Hidróxi e 3-hidroxixantona podem ser preparados seguindo os métodos descritos por Lin e outros (J. Pharm. Sci. 1993, 82, 11) e Quillinan e outros (J. Pharm. Sci. 1965, 54, 633). Esquema 13, sequência de reação (3) mostra a síntese de 5H-[1]benzopirano[2,3-b]-1,2,3,4-tetraidropiridin-5-onas **LIX** pela sequência de duas etapa relatada por Pasutto e outros (*Heterocycles* **1985**, 2293-2297). O benzopiranopiridin-5-onas de partida **LX** pode ser obtido pelo método de Villani e outros (J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8). Esquema 13, sequência de reação (4) ilustra o método de Sato e outros (Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 1266-1277) que pode ser empregado para a preparação de 3-metóxi e 3-hidróxi xantonas (**LXI** e **LXII**, respectivamente) pela acilação de Friedel-Crafts de dimetil éteres de resorcinol com cloretos de o-fluoro benzoíla seguido por ciclização induzida por base. 5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina-5-onas **LXIII** (Esquema 13, sequência de reação (5)) pode da mesma forma ser preparado a partir de 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilos seguindo os procedimentos descritos por Nohara e outros (J. Med. Chem. 1985, 28, 559-567). As benzopiranopiridinas **LXIV**, **LXV** e **LXVI** (isômeros de benzopiranopiridin-5-onas **LX**) podem ser preparadas pelos métodos de Villani e outros (J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8, esquema 8, sequências de reação (6 - 8)). Benzopiranopiridina **LXVI** pode da mesma forma ser preparada a partir de (4-fluoro-3-piridil)-2-metoxifenilmetanona pelo mé-

todo de Marsais, e outros (J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 81-87) ou a partir de N,N-dietil-2-(piridina-4-ilóxi)benzamida pelo método de Familoni e outros (Syn. Lett. 1997, 9, 1081-1083). 10-Oxo-10H-[1]benzopirano[2,3-b]pirazinas **LXVII** (Esquema 13, sequência de reação (9)) pode ser preparado pela sequência de reações descrita por Turck e outros (Synthesis 1988, 11, 881-884 e J. Organometallic Chem. 1991, 412, 301-310). 4-Azaxantona **LXVIII** pode da mesma forma ser preparada como mostrado no Esquema 8, reação (10) (Trecourt, e outro, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990, 2409-2415).

ESQUEMA 13

Preparação de cetonas IV



Legenda das figuras

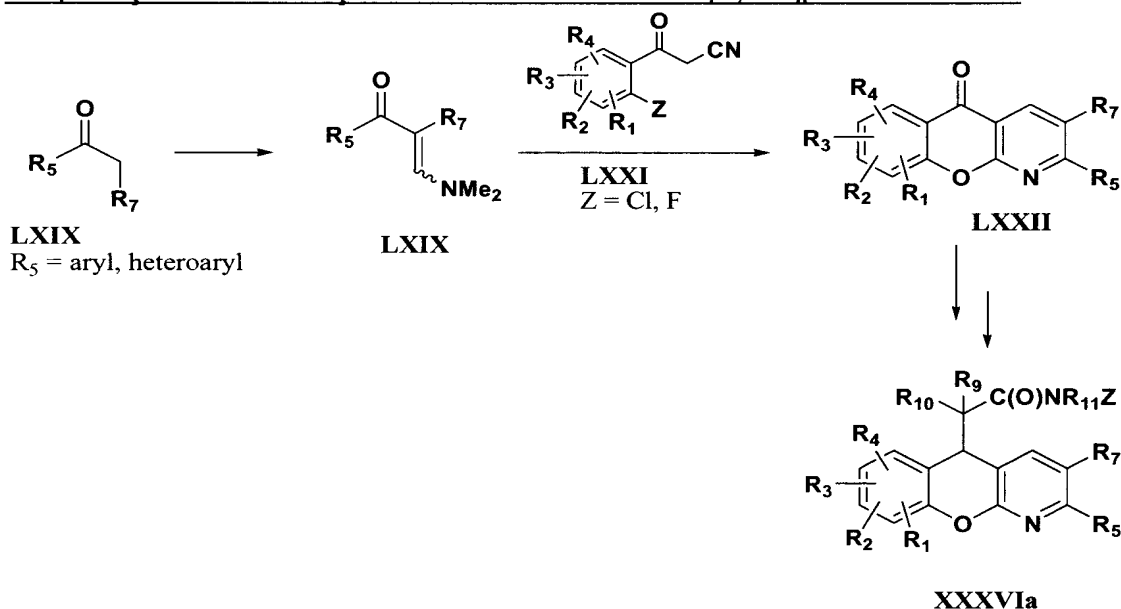
5 - morfina

- 2-metóxi benzaldeído
- piridina
- cloridrato

Uma síntese alternativa de compostos de Exemplo **XXXVIa** é descrita no Esquema 14. Aril (ou heteroaril) cetonas **LXIX** podem ser convertidas em amidas vinílicas (**LXX**) por tratamento com DMF dimetila acetal, tipicamente aquecendo-se uma mistura dos dois em refluxo durante a noite. Cianoacetofenonas (**LXXI**) pode ser comprada, ou preparada como descrito na literatura (veja, por exemplo, Ridge, David N. e outro, J Med Chem 1979, 1385). Cetonas **LXXII** podem ser preparadas por condensação de **LXX** e **LXXI** em solvente quente (tipicamente 120°C) (tipicamente DMF ou DMA) sob condições ácidas (tipicamente ácido acético). A elaboração do intermediário **LXXII** para compostos título da invenção pode em seguida ser realizada como descrito no Esquema 2 para a conversão de **IV** em **II** e como descrito no Esquema 1, para a conversão de **II** para **Ia**.

ESQUEMA 14

Preparação e Elaboração de 2-aryl-5H-cromeno[2,3-b]piridina-5-onas



Legenda das figuras

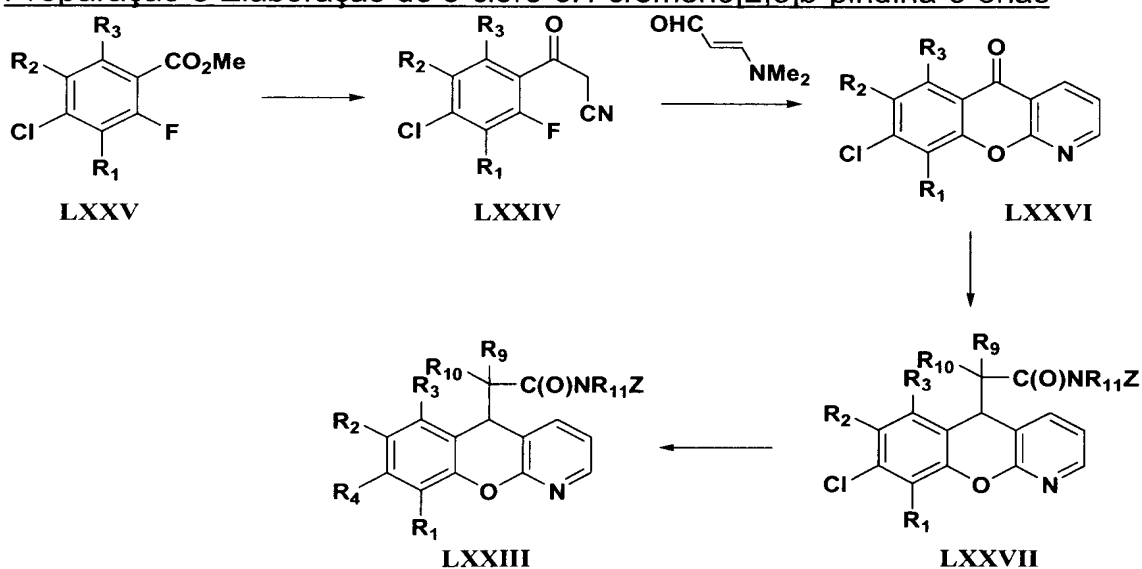
- arila
- heteroarila

Outra síntese de compostos da invenção (**LXXIII**) é descrita no

Esquema 15. *Para*-cloro-cianoacetofenonas **LXXIV** pode ser preparado como descrito para a preparação de **LXXI**. Alternativamente, **LXXIV** pode ser preparado por tratamento de *p*-clorobenzoatos de alquila (**LXXV**) com o ânion derivado a partir do tratamento de acetonitrilo com uma base forte (preferivelmente LDA). Condensação de **LXXIV** com (E)-3-dimetilamino)acrilaldeído pode ser realizada como descrito para a conversão de **LXX** para **LXXII** (Esquema 14) para fornecer cetonas **LXXVI**. **LXXVI** pode ser elaborado para amidas **LXXVII** como descrito para a conversão de **IV** para **II** (Esquema 2) e **II** para **Ia** (Esquema 1). Conversão de **LXXVII** para **LXXIII** pode em seguida ser realizada como descrito para a preparação de **XXXVb** a partir de **XXXIV**, empregando um catalisador de paládio / ligando útil para a arilação de acoplamento cruzado de cloreto de arila (veja, por exemplo, Littke, A.F.; *Angew. Chem. IEE* **2002**, 4176). Os cloretos de arila **LXXVII** podem da mesma forma ser convertidos em **LXXIII** por meio de um éster de boronato, como descrito para a conversão de **XXVa** para **XXVI** por meio de **XXVb** (Esquema 4).

ESQUEMA 15

Preparação e Elaboração de 8-cloro-5*H*-cromeno[2,3*b*]piridina-5-onas



20 DEFINIÇÕES

Os seguintes são definições de termos utilizados nesta especificação e reivindicações anexas. A definição inicial fornecida para um grupo

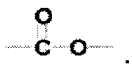
ou termo aqui aplica-se àquele grupo ou termo através da especificação e reivindicações, individualmente ou como parte de outro grupo, a menos que de outra maneira indicado.

O termo "alquila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono. Grupos alquila inferior, isto é, grupos alquila de 1 a 4 átomos de carbono, são mais preferidos. Quando números aparecerem em uma subscrição depois do símbolo "C", a subscrição define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um grupo particular pode conter. Por exemplo, "C₁₋₆alquila" refere-se a grupos alquila de cadeia linear e ramificada com um a seis átomos de carbono, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, n-pentila e assim sucessivamente. A subscrição "0" refere-se a uma ligação. Desse modo, o termo hidróxi(C₀₋₂)alquila ou (C₀₋₂)hidroxialquila inclui hidróxi, hidroximetila e hidroxietila.

"Alquila" inclui alquila "não substituída" e "substituída" onde a alquila pode ser substituída com quaisquer dos substituintes para alquila substituída mencionada abaixo.

O termo "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila como definido acima tendo um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halo (por exemplo, trifluorometila), alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(C₁₋₄alquilenos)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(C₁₋₄alquilenos)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquila, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a e R_b são os mesmos ou diferentes e são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, CO₂H, CO₂(alquila), C₃₋₇cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, naftila, um heterociclo de quatro a sete membros ou uma heteroarila de cinco a seis membros ou quando ligado ao mesmo átomo de nitrogênio pode unir-se para formar um heterociclo ou heteroarila e R_c é selecionados a

partir dos mesmos grupos como R_a e R_b porém não é hidrogênio. Cada grupo R_a e R_b quando diferente de hidrogênio e cada grupo R_c opcionalmente tem até mais três substituintes ligados a qualquer carbono disponível ou átomo de nitrogênio de R_a , R_b , e/ou R_c , o(s) referido(s) substituinte(s) sendo os mesmos ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em (C_{1-6}) alquila, (C_{2-6}) alquenila, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-6})$ alquila, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-6})$ alquila, CO_2H , $CO_2(C_{1-6})$ alquila, $NHCO_2(C_{1-6})$ alquila, $-S(C_{1-6})$ alquils, $-NH_2$, $NH(C_{1-6})$ alquila, $N(C_{1-6})$ alquila)₂, $N(CH_3)_3^+$, $SO_2(C_{1-6})$ alquila, $-NHC(=O)$ alquila, $C(=O)(C_{1-4})$ alquileno) NH_2 , $C(=O)(C_{1-4})$ alquileno) NH (alquila), $C(=O)(C_{1-4})$ alquileno) $N(C_{1-4})$ alquil)₂, C_{3-7} cicloalquila, fenila, benzila, feniletila, fenilóxi, benzilóxi, naftila, um heterociclo de quatro a sete membros, ou uma heteroarila de cinco a seis membros. Quando uma alquila substituída é substituída com um grupo arila, heterociclo, cicloalquila, ou heteroarila, os referidos sistemas de anel são como definidos abaixo e desse modo podem ter zero, um, dois, ou três substituintes, da mesma forma como definidos abaixo e/ou como definidos para alquila substituída.

Alguém versado no campo entenderá que, quando a designação "CO₂" é utilizada aqui, isto é pretendido se referir ao grupo .

Quando o termo "alquila" é utilizado juntamente com outro grupo, tal como em "arilalquila", esta conjunção define com mais especificidade pelo menos um dos substituintes que a alquila substituída conterão. Por exemplo, "arilalquila" refere-se a um grupo alquila substituída como definido acima onde pelo menos um dos substituintes é uma arila, tal como benzila. Desse modo, o termo aril(C_{0-4})alquila inclui uma alquila inferior substituída tendo pelo menos um substituinte de arila e da mesma forma inclui uma arila diretamente ligada ao outro grupo, isto é, aril(C_0)alquila.

O termo "alquenila" (que inclui alquenila não substituída ou substituída) sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla. Grupos alquenila de 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma ligação dupla são mais preferidos.

O termo "alquinila" (que inclui alquinila não substituída ou substituída) sozinha ou como parte de outro grupo refere-se ao grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. Grupos alquinila de 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma ligação tripla são mais preferidos.

O termo "alquilenos" (que inclui alquilenos não substituído ou substituído) sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear bivalente ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono, por exemplo, $\{-\text{CH}_2-\}_n$, em que n é 1 a 12, preferivelmente 1-8. grupos alquilenos inferior, isto é, grupos alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, são mais preferidos. Os termos "alquilenos" e "alquilenos" referem-se a radicais bivalentes de grupos alquilenos e alquinila, respectivamente, como definido acima.

Quando referência é feita a um grupo alquilenos substituído, alquilenos, alquilenos, alquilenos, ou alquilenos, estes grupos são substituídos com um a três substituintes como definido acima para grupos alquilenos substituídos.

O termo "heteroalquilenos" (que inclui "heteroalquilenos" não substituído e substituído) sozinho ou como parte de outro grupo é aqui utilizado para se referir a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada bivalentes saturados e insaturados tendo 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 8 átomos de carbono, em que um ou dois átomos de carbono na cadeia linear são substituídos por heteroátomo(s) selecionado(s) a partir de -O-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -NH- e -NHSO₂-. Desse modo, o termo "heteroalquilenos" inclui grupos alcóxi, tioalquilenos e aminoalquilenos bivalentes, bem como definido abaixo, bem como grupos alquilenos e alquilenos tendo uma combinação de heteroátomos na cadeia de alquilenos. Como uma ilustração, um "heteroalquilenos" aqui pode compreender grupos tal como -S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-, -O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-, -NHSO₂-CH₂-, -CH₂-NH- e assim sucessivamente. Preferivelmente, um heteroalquilenos não tem dois átomos adjacentes simultaneamente selecionados a partir de -O- e -S-. Quando uma subscrição é utilizada com o termo heteroalquilenos, por exemplo, como em C₂₋₃ heteroal-

quileno, a subscrição refere-se a vários átomos de carbono no grupo além de heteroátomos. Desse modo, por exemplo, um C_{1-2} heteroalquileno pode incluir grupos tal como $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-O-CH_2-NH-CH_2-$, CH_2-O-CH_2 e assim sucessivamente.

5 O termo "heteroalquileno substituído" refere-se a um grupo heteroalquileno como definido acima em que pelo menos um dos átomos de nitrogênio ou carbono na cadeia de heteroalquileno é ligado (ou substituído com) um grupo diferente de hidrogênio. Átomos de carbono na cadeia de heteroalquileno podem ser substituídos com um grupo selecionado a partir
10 daqueles relatados acima para grupos alquila substituídos, ou com um outro grupo alquila ou alquila substituído. Átomos de nitrogênio da cadeia de heteroalquileno podem ser substituídos com um grupo selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, ciano, ou $A_1-Q-A_2-R_h$, em que A_1 é uma ligação, C_{1-2} alquileno, ou C_{2-3} alquenileno; Q é uma ligação, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_d-$, $-C(=S)NR_d-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR_d-$, $-CO_2-$ ou $-NR_dCO_2-$; A_2 é uma ligação, C_{1-3} alquileno, C_{2-3} alquenileno, $-C_{1-4}$ alquileno- NR_d- , $-C_{1-4}$ alquileno- $NR_dC(=O)-$, $-C_{1-4}$ alquileno- $S-$, $-C_{1-4}$ alquileno- SO_2- , ou $-C_{1-4}$ alquileno- $O-$, em que os referidos grupos A_2 alquileno são de cadeia ramificada ou linear e opcionalmente substituídos como definido aqui para alquileno substituído; R_h é hidrogênio,
20 alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, arila, heteroarila, heterociclo ou cicloalquila; e R_d é selecionado a partir de hidrogênio, alquila e alquila substituída, como definido aqui, contanto, entretanto, que para um heteroalquileno substituído R_h não seja hidrogênio quando A_1 , Q e A_2 forem cada qual ligações. Quando R_h for arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclo, estes anéis são, por sua vez, opcionalmente substituídos com um a três
25 grupos como definido abaixo nas definições para estes termos.

O termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila ou alquila substituída como definido acima tendo um ou dois átomos de oxigênio ($-O-$) na cadeia de alquila. Por exemplo, o termo "alcóxi" inclui os grupos $-O-C_{1-12}$ alquila, $-(C_{1-6}$ alquileno)- $O-C_{1-6}$ alquila, $-(C_{1-4}$ alquileno- $O-C_{1-4}$ alquileno)- $O-C_{1-4}$ alquila e assim sucessivamente.

O termo "tioalquila" ou "alquiltio" refere-se a um grupo alquila ou

alquila substituída como definido tendo um ou dois átomos de enxofre na cadeia de alquila. Por exemplo, o termo "tioalquila" ou "alquiltio" inclui os grupos $-S-C_{1-12}$ alquila, $-(S-C_{1-6}$ alquilenos)- $S-C_{1-6}$ alquila e assim sucessivamente.

5 Os termos "aminoalquila" ou "alquilamino" referem-se a um grupo alquila ou alquila substituída como definido acima tendo um ou dois átomos de nitrogênio ($-NR-$) na cadeia de alquila. Por exemplo, o termo "aminoalquila" inclui os grupos $-NR-C_{1-12}$ alquila, $-NR-C_{1-6}$ alquilenos- $-NR-C_{1-6}$ alquila, etc. (onde R é preferivelmente hidrogênio porém pode incluir alquila ou alquila substituída como definido acima.) Quando uma subscrição for utilizada com referência para um alcóxi, tioalquila ou aminoalquila, a subscrição refere-se ao número de átomos de carbono que o grupo pode conter além de heteroátomos. Desse modo, por exemplo, C_{1-2} aminoalquila monovalente inclui os grupos $-CH_2-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-NH_2-CH_3$ e $-N-(CH_3)_2$. Uma aminoalquila inferior compreende uma aminoalquila tendo um a quatro átomos de carbono. "Amino" refere-se ao grupo NH_2 .

Os grupos alcóxi, tioalquila, ou aminoalquila podem ser monovalentes ou bivalentes. Por "monovalente" é significado que o grupo tem uma valência (isto é, capacidade de combinar-se com outro grupo), de um e por "bivalente" é significado que o grupo tem uma valência de dois. Desse modo, por exemplo, um alcóxi monovalente inclui grupos tais como $-O-C_{1-12}$ alquila, $-C_{1-6}$ alquilenos- $-O-C_{1-6}$ alquila, $-C_{1-4}$ alquilenos- $-O-C_{1-4}$ alquilenos- $-O-C_{1-4}$ alquila, visto que um alcóxi bivalente inclui grupos tais como $-O-C_{1-12}$ alquilenos-, $-C_{1-6}$ alquilenos- $-O-C_{1-6}$ alquilenos-, $-C_{1-4}$ alquilenos- $-O-C_{1-4}$ alquilenos- $-O-C_{1-4}$ alquilenos- e assim sucessivamente.

Deve ser entendido que as seleções para alcóxi, tioalquila e aminoalquila serão feitas por alguém versado no campo para fornecer compostos estáveis. Por exemplo, desse modo em compostos da fórmula I, quando R_5 , R_6 , R_7 ou R_8 é ligado a um átomo de nitrogênio (N^*) de anel B e é selecionado a partir de um grupo alcóxi ou alquiltio, os grupos alcóxi e alquiltio terão pelo menos um átomo de carbono ligado diretamente ao anel B (em N^*), com os átomos de oxigênio ou enxofre sendo pelo menos um áto-

mo longe do referido átomo de nitrogênio.

O termo "acila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo carbonila ligado a um radical orgânico, mais particularmente, o grupo $C(=O)R_e$, bem como os grupos bivalentes $-C(=O)-$ ou $-C(=O)R_e-$, que
 5 são ligados a radicais orgânicos ou um anel em compostos da fórmula I. O grupo R_e pode ser selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, aminoalquila, alquila substituída, alquenila substituída, ou alquinila substituída, como definido aqui, ou quando apropriado, o grupo bivalente correspondente, por exemplo, alquileno, alquenileno, etc. Desta maneira, em compostos
 10 da fórmula I, quando é relatado que R_1 a R_8 podem ser "acila," esta é pretendida abranger uma seleção para R_1 a R_8 de $-C(=O)-$ e da mesma forma os grupos $-(C(=O)R_e-$ ou $-R_eC(=O)-$, em que neste exemplo, o grupo R_e será selecionado a partir de grupos bivalentes, por exemplo, alquileno, alquenileno, alquinileno, aminoalquila bivalente, alquileno substituído, alquenileno substituído, ou alquinileno substituído. O termo "alcoxicarbonila" sozinho ou
 15 como parte de outro grupo refere-se a um grupo carbóxi ($\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$) ligado a um radical orgânico (CO_2R_e), bem como os grupos bivalentes $-\text{CO}_2-$, $-\text{CO}_2R_e-$ que são ligados a radicais orgânicos em compostos da fórmula I, em que R_e é como definido acima para acila. O radical orgânico ao qual o grupo carbóxi é ligado pode ser monovalente (por exemplo, $-\text{CO}_2$ -alquila ou $-\text{OC}(=\text{O})$ alquila) ou bivalente (por exemplo, $-\text{CO}_2$ -alquileno, $-\text{OC}(=\text{O})$ alquileno, etc.). Desta maneira, "alcoxicarbonila," é pretendido abranger os grupos $-\text{CO}_2R_e-$ ou $-R_e\text{CO}_2-$, em que neste exemplo, o grupo R_e será selecionado a partir de grupos bivalentes, por exemplo, alquileno, alquenileno, alquinileno, aminoalquila bivalente, alquileno substituído, alquenileno substituído ou alquinileno substituído.
 25

O termo "amida" ou "amidila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se ao grupo $C(=O)NR_aR_b$ (ou outros grupos R diferentes de R_a ou R_b ligados a um átomo de N), em que os grupos R_a e R_b são definidos como relatado acima na definição para grupos alquila substituídos.
 30

O termo "sulfonila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo sulfóxido ligado a um radical orgânico em compostos da fórmula

mula I, mais particularmente, o grupo monovalente $S(O)_{1-2}-R_e$, ou o grupo bivalente $-S(O)_{1-2}-$ ligado a radicais orgânicos em compostos da fórmula I. Desta maneira, em compostos da fórmula I, "sulfonila", é pretendida abranger $-(S(=O)-$ ou $-SO_2-$ bem como os grupos

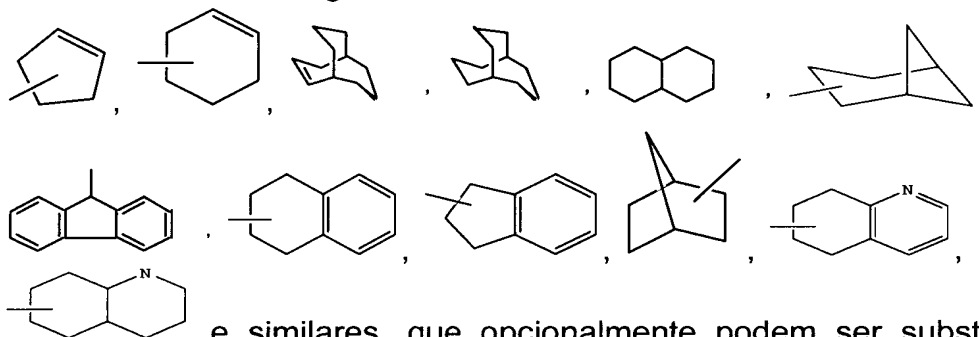
- 5 $-S(=O)R_e-$, $-R_eS(=O)-$, $-SO_2R_e-$, ou $-R_eSO_2-$, em que neste exemplo, o grupo R_e será selecionado a partir daqueles relatados acima para grupos acila e alcóxicarbonila.

O termo "sulfonamidila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se ao grupo $-S(O)_2NR_aR_b$ (ou outros grupos R diferentes de R_a ou R_b ligados a um átomo de N), em que R_a e R_b são como definidos acima para grupos alquila substituídos. Adicionalmente, o grupo sulfonamidila pode ser bivalente, caso em que um dos grupos R_a e R_b serão uma ligação. Desse modo, em compostos da fórmula I, sulfonamidila é pretendida significar o grupo $-S(O)_2NR_a-$.

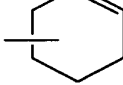
- 15 O termo "cicloalquila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se completamente a anéis de hidrocarboneto saturado e parcialmente insaturado de 3 a 9, preferivelmente 3 a 6 átomos de carbono. Desta maneira, o termo "cicloalquila" é pretendido incluir um anel de cicloalquenila (por exemplo, cicloexenila). O termo "cicloalquila" inclui tais anéis tendo zero, um, dois, ou três substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em ha-
- 20 logênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo (O), OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(alquil)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquilenos)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquilenos)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquilenos)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-alquila$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como definidos acima para grupos alquila substituídos e são da mesma forma sucessiva-
- 25 mente opcionalmente substituídos como relatado acima na definição para grupos alquila substituídos. O termo "cicloalquila" da mesma forma inclui tais anéis tendo um segundo anel fundido a este (por exemplo, incluindo anéis
- 30

de benzo, heterociclo ou heteroarila) ou tendo uma ponte de carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono. Quando uma cicloalquila é substituída com um outro anel (ou tem um segundo anel fundido a este), o referido anel sucessivamente é opcionalmente substituído com um a dois de (C₁₋₄)alquila, (C₂₋₄)alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF₃, O(C₁₋₄alquil), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(C₁₋₄alquil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄alquil), NHCO₂(C₁₋₄alquil), -S(C₁₋₄alquil), -NH₂, NH(C₁₋₄alquil), N(C₁₋₄alquil)₂, N(C₁₋₄alquil)₃⁺, SO₂(C₁₋₄alquil), C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH₂, C(=O)(C₁₋₄alquilenos)NH(alquil), e/ou C(=O)(C₁₋₄alquilenos)N(C₁₋₄alquil)₂.

10 Desta maneira, em compostos da fórmula (I), o termo "cicloalquila" inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, etc., bem como os seguintes sistemas de anel,



15 e similares, que opcionalmente podem ser substituídos em quaisquer átomos disponíveis do(s) anel(éis). Grupos cicloalquila preferidos

incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila,  e .

O termo "halo" ou "halogênio" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a cloro, bromo, flúor e iodo.

20 O termo "haloalquila" sozinho ou como parte de outro grupo significa uma alquila substituída tendo um ou mais substituintes de halo. Por exemplo, "haloalquila" inclui mono, bi e trifluorometila.

O termo "haloalcóxi" sozinho ou como parte de outro grupo significa um grupo alcóxi tendo um ou mais substituintes de halo. Por exemplo, 25 "haloalcóxi" inclui OCF₃.

O termo "arila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a fenila, bifenila, 1-naftila e 2-naftila. O termo "arila" inclui tais anéis tendo ze-

ro, um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquil})_3^+$, $-NR_aSO_2$,

5 $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$,

$-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}\text{alquilenos})CO_2R_b$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a ,

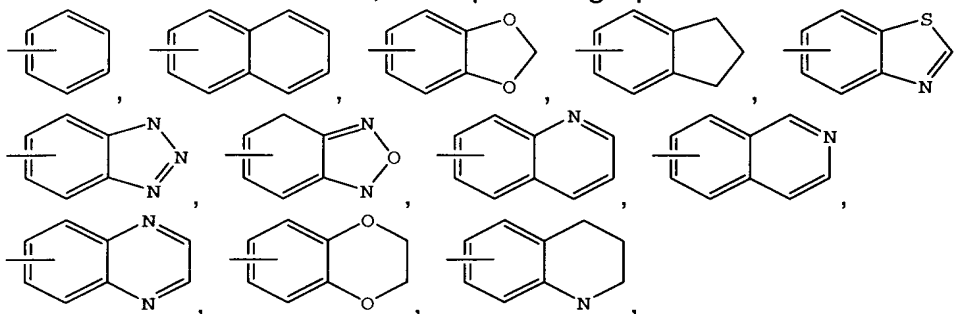
10 R_b e R_c são como definidos acima para grupo alquila substituída e são da mesma forma sucessivamente opcionalmente substituídos como relatado acima, ou quaisquer dos substituintes para alquila mencionados aqui anteriormente. Adicionalmente, dois substituintes ligados a uma arila, particularmente um grupo fenila, podem unir-se para formar um outro anel tal como

15 um anel fundido ou espiro, por exemplo, ciclopentila ou cicloexila ou heterociclo fundido ou heteroarila. Quando uma arila é substituída com um outro anel (ou tem um segundo anel fundido a este), o referido anel sucessivamente é opcionalmente substituído com um a quatro, preferivelmente um ou dois de (C_{1-4}) alquila, (C_{2-4}) alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 ,

20 $O(C_{1-4}\text{alquil})$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquil})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}\text{alquil})$, $NHCO_2(C_{1-4}\text{alquil})$, $-S(C_{1-4}\text{alquil})$,

$-NH_2$, $NH(C_{1-4}\text{alquil})$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_2$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_3^+$, $C(=O)NH_2$, $SO_2(C_{1-4}\text{alquil})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH(\text{alquil})$, e/ou $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})N(C_{1-4}\text{alquil})_2$.

25 Desse modo, exemplos de grupos arila incluem:



e similares, que opcionalmente podem ser substituídos em qualquer átomo

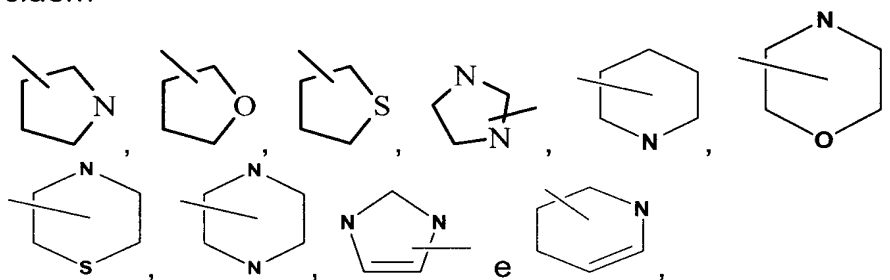
de carbono ou nitrogênio disponível. Um grupo arila preferido é fenila opcionalmente substituída.

Os termos "heterociclo" ou "heterocíclico" ou "cicloeteroalquila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos monocíclicos de 3 a 7 membros substituídos e não substituídos, grupos bicíclicos de 7 a 11 membros e grupos tricíclicos de 10 a 15 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) (da mesma forma referido como cicloeteroalquila ou heterocicloalquila). Cada anel do grupo heterociclo contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de enxofre e/ou oxigênio e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contanto que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e também contanto que o anel contenha pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos que completam grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados, ou insaturados. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizados. O grupo heterociclo pode ser ligado a qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível. O anel heterociclo pode conter zero, um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a , SR_a , (=S), $-NR_aR_b$, $-N(alquil)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}alquilen)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}alquilen)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-alquila$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como definidos acima para grupos alquila substituída e são da mesma forma sucessivamente opcionalmente substituídos como relatado acima. Quando um heterociclo é substituído com um outro anel, o referido anel é sucessivamente opcionalmente substituído com um a dois de $(C_{1-4})alquila$, $(C_{2-4})alquenila$, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-4}alquil)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}alquil)$, CO_2H ,

$\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquil})$, $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquil})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_3^+$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquil})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilen})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilen})\text{NH}(\text{alquil})$, e/ou $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{alquilen})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$.

- Grupos monocíclicos exemplares incluem azetidinila, pirrolidinila, oxetanila, imidazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tetraidrofuranoila, piperidila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienila e similares. Grupos heterociclos bicíclicos exemplares incluem quinuclidinila.

Grupos heterociclos preferidos em compostos da fórmula (I) incluem



- que opcionalmente podem ser substituídos.

- O termo "heteroarila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos monocíclicos de 5 ou 6 membros substituídos e não substituídos, grupos bicíclicos de 9 ou 10 membros e grupos tricíclicos de 11 a 14 membros que tem pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis. Cada anel do grupo heteroarila contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contanto que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e cada anel tenha pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos completando os grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados, ou insaturados. O nitrogênio e átomos de enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizados. Grupos heteroarila que são bicíclicos ou tricíclicos devem incluir pelo menos um anel completamente aromático porém o outro anel

- fundido ou anéis podem ser aromáticos ou não aromáticos. O grupo heteroarila pode ser ligado a qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível de qualquer anel. O sistema de anel de heteroarila pode conter zero, um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquil})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}\text{alquilenos})NR_aR_b$, $oxo(=O)$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}\text{alquilenos})CO_2R_b$, arila, cicloalquila, heterociclo, e/ou heteroarila, em que R_a , R_b e R_c são como definidos acima para grupos alquila substituída e são da mesma forma sucessivamente opcionalmente substituídos como relatado acima. Quando uma heteroarila é substituída com um outro anel, o referido anel sucessivamente é opcionalmente substituído com um a dois de (C_{1-4}) alquila, (C_{2-4}) alquenila, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, CF_3 , $O(C_{1-4}\text{alquil})$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquil})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}\text{alquil})$, $NHCO_2(C_{1-4}\text{alquil})$, $-S(C_{1-4}\text{alquil})$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}\text{alquil})$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_2$, $N(C_{1-4}\text{alquil})_3^+$, $SO_2(C_{1-4}\text{alquil})$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})NH(\text{alquil})$, e/ou $C(=O)(C_{1-4}\text{alquilenos})N(C_{1-4}\text{alquil})_2$.

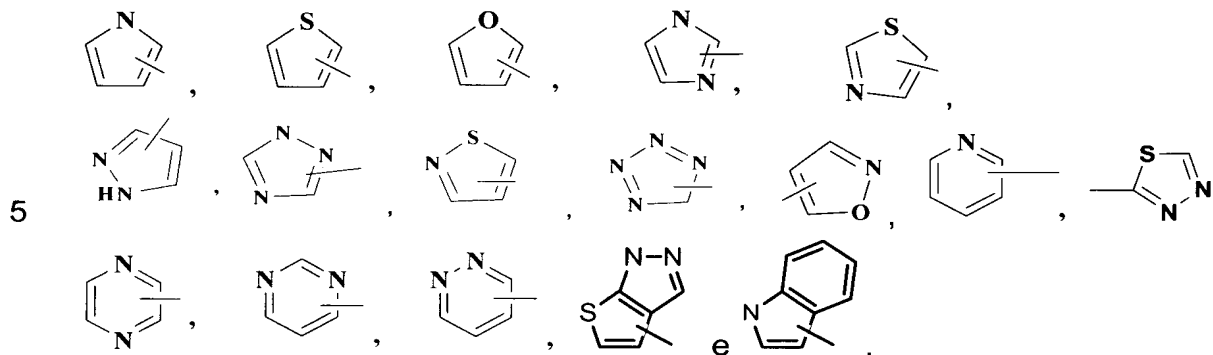
Grupos heteroarila monocíclicos exemplares incluem pirrolila, pirazolila, pirazolinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, furanila, tienila, oxadiazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila e similares.

Grupos heteroarila bicíclicos exemplares incluem indolila, benzo-tiazolila, benzodioxolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, tetraidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofuranila, cromonila, coumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridila, diidroisoindolila, tetraidroquinolinila e similares.

Grupos heteroarila tricíclicos exemplares incluem carbazolila,

benzidolila, fenantrollinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similares.

Em compostos da fórmula (I), grupos heteroarila preferidos incluem



e similares, que opcionalmente podem ser substituídos em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível.

A menos que de outra maneira indicado, quando referência é feita a uma arila especificamente nomeada (por exemplo, fenila), cicloalquila (por exemplo, cicloexila), heterociclo (por exemplo, pirrolidinila) ou heteroarila (por exemplo, imidazolila), a menos que de outra maneira especificamente indicado, a referência é pretendida incluir anéis tendo 0 a 3, preferivelmente 0-2, substituintes selecionados daqueles relatados acima para os grupos arila, cicloalquila, heterociclo e/ou heteroarila, quando apropriado.

O termo "heteroátomos" incluirá oxigênio, enxofre e nitrogênio.

O termo "carbocíclico" significa um anel monocíclico ou bicíclico saturado ou insaturado em que todos os átomos de todos os anéis são carbono. Desse modo, o termo inclui anéis de cicloalquila e arila. O anel carbocíclico pode ser substituído, caso no qual os substituintes são selecionados a partir daqueles relatados acima para grupos cicloalquila e arila.

Quando o termo "insaturado" é utilizado aqui para referir-se a um anel ou grupo, o anel ou grupo pode ser completamente insaturado ou parcialmente insaturado.

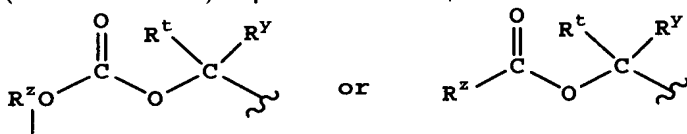
Ao longo da especificação, grupos e substituintes destes podem ser escolhidos por alguém versado no campo para fornecer porções estáveis e compostos e compostos úteis como compostos farmacologicamente aceitáveis e/ou compostos intermediários úteis na preparação de compostos far-

maceuticamente aceitáveis.

O termo "pró-fármaco" denota um composto que, na administração a um indivíduo, submete-se à conversão química por processos metabólicos ou químicos para produzir um composto da fórmula (I), e/ou um sal e/ou solvato destes. Por exemplo, compostos contendo um grupo carbóxi podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que servem como pró-fármacos a ser hidrolisados no corpo para produzir compostos da fórmula (I) por si próprios. Tais pró-fármacos são preferivelmente administrados oralmente visto que hidrólise em muitos exemplos ocorre principalmente sob a influência das enzimas digestivas. Administração parenteral pode ser utilizada onde o éster por si próprio é ativo, ou nesses exemplos onde a hidrólise ocorre no sangue. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos da fórmula (I) incluem C₁₋₆alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C₁₋₆alcanoilóxi-C₁₋₆alquila, por exemplo acetoximetila, pivaloioximetila ou propionioximetila, C₁₋₆alcoxycarbonilóxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, metoxycarbonil-oximetila ou etoxycarboniloximetila, gliciloximetila, fenilgliciloximetila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metila e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis bem conhecidos utilizados, por exemplo, nas técnicas de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados por técnicas convencionais conhecidas na técnica.

Exemplos de éster de pró-fármaco incluem os seguintes grupos:

(1-alcanoilóxi)alquila tal como,

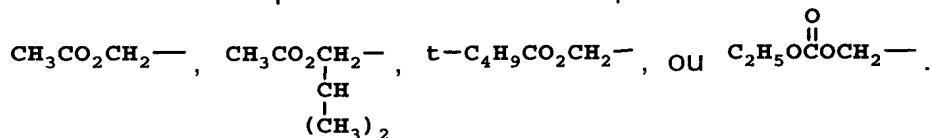


Legenda das figuras

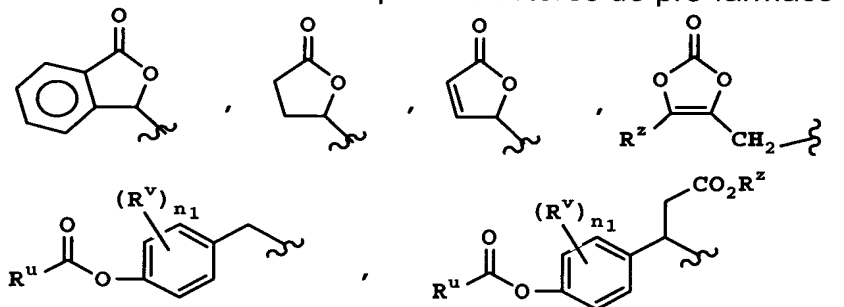
- or = ou

em que R^z, R^t e R^y são H, alquila, arila ou arilalquila; entretanto, R^zO não pode ser HO.

Exemplos de tais ésteres de pró-fármaco incluem



Outros exemplos de ésteres de pró-fármaco adequados incluem



em que R^Z pode ser H, alquila (tal como metila ou t-butila), arilalquila (tal como benzila) ou arila (tal como fenila); R^v é H, alquila, halogênio ou alcóxi, R^u é alquila, arila, arilalquila ou alcóxila e n_1 é 0, 1 ou 2.

Para outros exemplos de derivados de pró-fármaco, veja:

- a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, e outros (Academic Press, 1985);
- b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5. Design and Application of Prodrugs. por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); e
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992).

O termo "tautômero" refere-se a compostos da fórmula (I) e sais destes que podem existir em sua forma tautomérica, em que átomos de hidrogênio são transpostos a outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente re-dispostas. Deve ser entendido que todas as formas tautoméricas, na medida em que elas possam existir, estão incluídas dentro da invenção.

Os termos "sal" farmaceuticamente aceitável e "sais" referem-se a sais básicos formados com bases inorgânicas e orgânicas. Tais sais incluem sais de amônio; sais de metal de álcali, tais como sais de lítio, sódio e potássio (que são preferidos); sais de metal alcalino terroso, tais como sais de cálcio e magnésio; sais com bases orgânicas, tal como sais semelhante a amina (por exemplo, sal de dicicloexilamina, benzatina, N-metil-D-glicamina e sais de hidrabamina); e sais com aminoácidos semelhante a arginina, lisina e similares; e híbridos, os assim chamados "sais internos". Sais farma-

ceuticamente aceitáveis não tóxicos são preferidos, embora outros sais sejam da mesma forma úteis, por exemplo, isolando-se ou purificando-se o produto.

O termo "sal" farmaceuticamente aceitável e "sais" da mesma forma inclui sais de adição de ácido. Estes são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos fortes, tais como ácidos minerais, por exemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou um ácido hidroalcoólico tal como HCl ou HBr, com ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tal como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, (por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico ou lisina ou arginina), ou ácido benzóico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tal como (C₁-C₄) alquila ou ácidos arilsulfônicos que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido metanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico.

Todos os estereoisômeros dos compostos da presente invenção, são considerados, na mistura ou em forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da presente invenção podem ter centros assimétricos em quaisquer dos átomos de carbono incluindo qualquer um ou os substituinte de R. Consequentemente, compostos da fórmula I podem existir em formas enantioméricas ou diastereoméricas ou em misturas destes. Os processos para preparação podem utilizar racematos, enantiômeros ou diastereômeros como materiais de partida. Quando produtos diastereoméricos ou enantioméricos são preparados, eles podem ser separados, por exemplo, por métodos convencionais, por exemplo, cristalização cromatográfica ou fracionária.

Os compostos inventivos podem estar na forma livre ou solvato (por exemplo hidrato).

COMBINAÇÕES

Onde desejado, os compostos da estrutura I podem ser utiliza-

dos em combinação com um ou mais outros tipos de agentes terapêuticos tais como imunossuppressores, agentes anticâncer, agentes antivirais, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-fúngicos, antibióticos, agentes de hiperproliferação anti-vasculares, agentes anti-depressivos, agentes hipolipidêmicos ou agente redutor de lipídeos ou agentes moduladores de lipídeo, agentes antidiabéticos, agentes anti-obesidade, agentes anti-hipertensivos, inibidores de agregação de plaqueta, e/ou agentes anti-osteoporose, que podem ser administrados oralmente na mesma forma de dosagem em uma forma de dosagem oral separada ou por injeção.

Os imunossuppressores que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem ciclosporinas, por exemplo ciclosporina A, micofenolato, beta interferona, de-soxispergolina, FK-506 ou Ant.-IL-2.

Os agentes anti-câncer que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem azati-prina, 5-fluorouracila, ciclofosfamida, cisplatina, metotrexato, tiotepa, carbo-platina e similares.

Os agentes antivirais que podem ser opcionalmente empregaram em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidanocina, vidarabina e similares.

Os agentes anti-inflamatórios que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) tais como ibuprofeno, inibidores de cox-2 tais como celecoxibe, rofecoxibe, aspirina, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, esteróides tais como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triancinolona, compostos de ouro, tais como tiomalato de sódio de ouro, α -inibidores de TNF tais como tenidap, anticorpos anti-TNF ou receptor de TNF solúvel e rapamicina (sirolimus ou Rapamune) ou derivados destes, infliximabe (Remicade® Centocor, Inc.). CTLA-4Ig, LEA29Y, anticorpos tais como anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticorpo monoclonal OKT3, a-

gentes que bloqueiam a interação entre CD40 e CD154 (a.k.a. "gp39"), tais como anticorpos específicos para CD40 e/ou CD154, proteínas de fusão tais como etanercepte, proteínas de fusão construídas a partir de CD40 e/ou CD154gp39 (por exemplo CD40Ig e CD8gp39), inibidores, tais como inibidores de translocação nucleares, de função NF-kappa B, tais como desoxispergualina (DSG).

Os agentes anti-fúngicos que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem fluconazol, miconazol, anfotericina B e similares.

Os antibióticos que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem penicilina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, vancomicina, minociclina, clindamicina ou cefalexina.

Os agentes de hiperproliferação anti-vasculares que podem ser opcionalmente empregados com compostos da fórmula I da invenção incluem metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimo, Prograf),

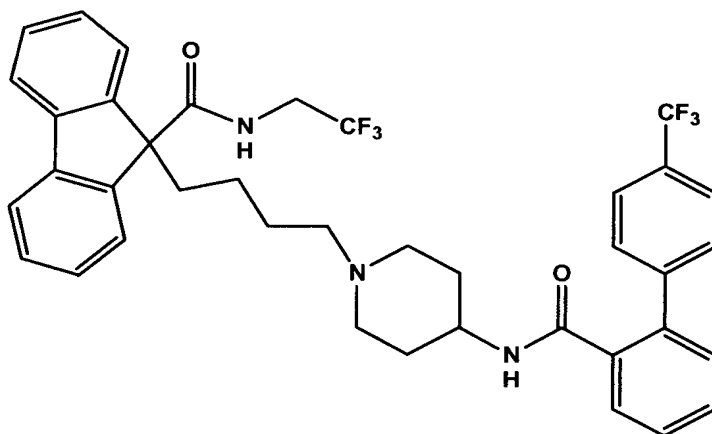
O agente hipolipidêmico ou agente de redução de lipídios ou agentes de modulação de lipídio que podem ser opcionalmente empregados em combinação com os compostos da fórmula I da invenção podem incluir 1,2,3 ou mais inibidores de MTP, inibidores de HMG CoA reductase, inibidores de squaleno sintetase, derivados de ácido fíbrico, inibidores de ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores de absorção de colesterol, inibidores de co-transportador de ácido biliar/ Na^+ ileal, supra-reguladores de atividade de receptor de LDL, sequestrantes de ácido biliar, e/ou ácido nicotínico e derivados destes.

Inibidores de MTP empregados aqui incluem inibidores de MTP descritos na Patente U.S. Nº 5.595.872, Patente U.S. Nº 5.739.135, Patente U.S. Nº 5.712.279, Patente U.S. Nº 5.760.246, Patente U.S. Nº 5.827.875, Patente U.S. Nº 5.885.983 e Pedido U.S. Nº Serial 09/175,180 depositado em 20 de outubro de 1998, agora Patente U.S. Nº 5.962.440. Preferidos são cada um dos inibidores de MTP preferidos descritos em cada das patentes e pedidos acima.

Todos os Pedidos e Patentes U.S. acima estão incorporados aqui por referência.

Inibidores de MTP mais preferidos a ser empregados de acordo com a presente invenção incluem inibidores de MTP preferidos como mencionado na Patente U.S. N°s 5.739.135 e 5.712.279 e Patente U.S. N° 5.760.246.

O inibidor de MTP mais preferido é 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida



10

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de HMG CoA reductase que inclui, porém não é limitado a, mevastatina e compostos relacionados como descrito na Patente U.S. N° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados como descrito na Patente U.S. N° 4.231.938, pravastatina e compostos relacionados tal como descrito na Patente U.S. N° 4.346.227, sinvastatina e compostos relacionados como descrito na Patente U.S. N°s 4.448.784 e 4.450.171. Outros inibidores de HMG CoA reductase que podem ser empregados aqui incluem, porém não são limitados a, fluvastatina, descrito na Patente U.S. N° 5.354.772, cerivastatina descrito na Patente U.S. N°s 5.006.530 e 5.177.080, atorvastatina descrito na Patente U.S. N°s 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 e 5.686.104, itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankio (NK-104)) descrito na Patente U.S. N° 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) descrito na Patente U.S. N° 5.260.440 e compostos de estatina relacionados descritos na Patente U.S. N° 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como

25

descrito na Patente U.S. Nº 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como descrito no pedido PCT WO 86/03488, 6-[2-(substituída-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas e derivados destas como descrito na Patente U.S. Nº 4.647.576, Searle's SC-45355 (um derivado de ácido pentanodióico 3-substituído) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como descrito no pedido PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carbóxi-2-hidróxi-propano-fosfônico como descrito na Patente francesa Nº 2.596.393, pirrol 2,3-dissubstituído, derivado de furano e tiofeno como descrito no pedido de patente europeu Nº 0221025, análogos de naftila de mevalonolactona como descrito na Patente U.S. Nº 4.686.237, octaidronaftalenos tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.499.289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina) como descrito no pedido de Patente Europeu Nº 0142146 A2 e derivados de quinolina e piridina descritos na Patente U.S. Nº 5.506.219 e 5.691.322.

Além disso, compostos de ácido fosfínico úteis na inibição de HMG CoA reductase adequados para uso aqui são descritos em GB 2205837.

Os inibidores de esqualeno sintetase adequados para uso aqui incluem, porém não são limitados a, α -fosfono-sulfonatos descritos na Patente U.S. Nº 5.712.396, aqueles descritos por Biller e outro, *J. Med. Chem.*, Vol. 31, Nº 10, pp. 1869-1871 (1988), incluindo isoprenóide (fosfinilmetil)fosfonatos bem como outros inibidores de esqualeno sintetase conhecidos, por exemplo, como descrito na Patente U.S. Nº 4.871.721 e 4.924.024 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. e Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 2, pp. 1-40 (1996).

Além disso, outros inibidores de esqualeno sintetase adequados para uso aqui incluem os pirofosfatos de terpenóide descrito por P. Ortiz Montellano e outro, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249, o análogo de difosfato de farnesila A e análogos de pirofosfato de pré-esqualeno (PSQ-PP) como descrito por Corey e Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1291-1293 (1976), fosfinilfosfonatos relatados por McClard, R.W. e outro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5544 (1987) e ciclopropanos relatados por Capson, T.L., Ph.D

dissertation, Dept Med. Chem. U. de Utah, Abstrato, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary (junho, 1987).

Outros agentes hipolipidêmicos adequados para uso aqui incluem, porém não são limitados a, derivados de ácido fibríco, tal como fenofibrato, genfibrozila, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato e similares, probucol e compostos relacionados como descrito na Patente U.S. Nº 3.674.836, probucol e genfibrozila sendo preferidos, sequestrante de ácido biliar tal como colestiramina, colestipol e DEAE-Sefadex (Secholex®, Polixide®) e colestigel (Sankyo/Geltex), bem como lipostabila (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina N-substituído), imanixila (ENXADA-402), tetraidrolipestatina (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiioku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 e CL-283,546 (derivados de uréia dissustituídos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifram, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tal como descritos na Patente U.S. Nº 4.759.923, cloreto de poli(dialildimetilamônio de amina quaternária) e ione-

5
10
15

nos tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.027.009 e outros agentes de redução de colesterol de soro conhecidos.

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de ACAT tal como descrito em, *Drugs of the Future*, 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel). 137(1), 77-85 (1998), "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* 173-98 (1995), Publisher: CRC, Boca

20
25
30

Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, *Curr. Med. Chem.* 1(3), 204-25 1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, *Chemtracts: Org. Chem.* 8(6), 359-62 (1995), or TS-962 (acetamide, N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(tetradecylthio)-) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

10 O agente hipolipidêmico pode ser um supra-regulador de atividade de receptor de LD2 tal como MD-700 (1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidróxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetóxi) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e LY295427 (colestano-3-ol, 4-(2-propenil)-, (3a, 4a, 5a) -) (a Eli Lilly).

15 O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de absorção de colesterol preferivelmente Schering-Plough's ezetimiba (SCH58235) e SCH48461 bem como aqueles descritos em *Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995) e *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de co-transportador de ácido biliar/Na⁺ ileal tal como descrito em *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

20 O agente de modulação de lipídio pode ser um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) tal como Pfizer's CP 529,414 (torcetrapib) (WO/0038722 e EP 818448) e Pharmacia's SC-744 e SC-795.

25 O inibidor de citrato liase ATP que pode ser empregado na combinação da invenção pode incluir, por exemplo, aqueles descritos na Patente U.S. Nº 5.447.954.

Agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina e visastatina e ZD-4522.

30 As patentes U.S. mencionadas acima estão incorporadas aqui por referência. As quantidades e dosagens empregadas serão como indica-

das na Physicians'Desk Reference e/ou nas patentes mencionadas acima.

Os compostos da fórmula I da invenção serão empregados em uma relação de peso ao agente hipolipidêmico (onde presente), dentro da faixa de cerca de 500:1 a cerca de 1:500, preferivelmente de cerca de 100:1 a cerca de 1:100.

A dose administrada deve ser cuidadosamente ajustada de acordo com idade, peso e condição do paciente, bem como a rotina de administração, forma de dosagem e regime e o resultado desejado.

As dosagens e formulações para o agente hipolipidêmico serão como descritos nas várias patentes e pedidos discutidos acima.

As dosagens e formulações para o outro agente hipolipidêmico a ser empregado, onde aplicável, serão como mencionadas na última edição da Physicians'Desk Reference.

Para administração oral, um resultado satisfatório pode ser obtido empregando o inibidor de MTP em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg e preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg, uma a quatro vezes por dia.

Uma forma de dosagem oral preferida, tais como comprimidos ou cápsulas, conterá o inibidor de MTP em uma quantidade dentre cerca de 1 a cerca de 500 mg, preferivelmente dentre cerca de 2 a cerca de 400 mg e mais preferivelmente dentre cerca de 5 a cerca de 250 mg, uma a quatro vezes por dia.

Para administração oral, um resultado satisfatório pode ser obtido empregando um inibidor de HMG CoA reductase, por exemplo, pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina ou cerivastatina em dosagens empregadas como indicado na Physicians'Desk Reference, tal como em uma quantidade dentro da faixa dentre cerca de 1 a 2000 mg e preferivelmente de cerca de 4 a cerca de 200 mg.

O inibidor de esqualeno sintetase pode ser empregado em dosagens em uma quantidade dentro da faixa dentre cerca de 10 mg a cerca de 2000 mg e preferivelmente de cerca de 25 mg a cerca de 200 mg.

Uma forma de dosagem oral preferida, tal como comprimidos ou

cápsulas, conterá o inibidor de HMG CoA reductase em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 80 mg e mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 40 mg.

5 Uma forma de dosagem oral preferida, tais como comprimidos ou cápsulas conterá o inibidor de esqualeno sintetase em uma quantidade dentre cerca de 10 a cerca de 500 mg, preferivelmente de cerca de 25 a cerca de 200 mg.

O agente hipolipidêmico pode da mesma forma ser um inibidor de lipoxigenase incluindo um inibidor de 15-lipoxigenase (15-LO) tal como
10 derivados de benzimidazol como descrito em WO 97/12615, inibidores de 15-LO como descrito em WO 97/12613, isotiazolonas como descrito em WO 96/38144 e inibidores de 15-LO como descrito por Sendobry e outro, "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J.*
15 *Pharmacology* 120, 1199-1206 (1997) e Cornicelli e outro, "15-Lipoxigenase e sua Inibição: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Currente Pharmaceutical Design*, 5, 11-20 (1999).

Os compostos da fórmula I e o agente hipolipidêmico podem ser empregados juntamente na mesma forma de dosagem oral ou em formas de
20 dosagem oral separadas tomadas ao mesmo tempo.

As composições descritas acima podem ser administradas nas formas de dosagem como descrito acima em doses únicas ou divididas de uma a quatro vezes por dia. Pode ser aconselhável iniciar um paciente em uma combinação de dose baixa e preparar gradualmente em uma combina-
25 ção de dose alta.

O agente hipolipidêmico preferido é pravastatina, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina ou cerivastatina bem como niacina e/ou colestagel.

O outro agente antidiabético que pode ser opcionalmente em-
30 pregado em combinação com o composto da fórmula I pode ser 1,2,3 ou mais agentes antidiabéticos ou agentes anti-hiperglicêmicos incluindo secretagogos de insulina ou sensibilizadores de insulina, ou outros agentes antidi-

abéticos preferivelmente tendo um mecanismo de ação diferente dos compostos da fórmula I da invenção, que podem incluir biguanidas, sulfonilurêas, inibidores de glicosidase, agonistas de γ PPAR, tais como tiazolidinadionas, inibidores de α P2, inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP4), inibidores de SGLT2, e/ou meglitinidas, bem como insulina, e/ou peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1).

O outro agente antidiabético pode ser um agente anti-hiperglicêmico oral preferivelmente uma biguanida tal como metformina ou fenformina ou sais destes, preferivelmente HCl de metformina.

Onde o agente antidiabético é uma biguanida, os compostos de estrutura I serão empregados em uma relação em peso para biguanida dentro da faixa de cerca de 0,001:1 a cerca de 10:1, preferivelmente de cerca de 0,01:1 a cerca de 5:1.

O outro agente antidiabético pode da mesma forma preferivelmente ser uma sulfonilurêia tais como gliburida (da mesma forma conhecida como glibenclamida), glimepirida (descrito na Patente U.S. Nº 4.379.785), glipizida, gliclazida ou clorpropamida, outras sulfonilurêias conhecidas ou outros agentes anti-hiperglicêmicos que agem no canal dependente de ATP das células β , com gliburida e glipizida sendo preferidas, que podem ser administradas nas mesmas ou em formas de dosagem orais separadas.

Os compostos de estrutura I serão empregados em uma relação em peso para a sulfonilurêia na faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,02:1 a cerca de 5:1.

O agente antidiabético oral pode da mesma forma ser um inibidor de glicosidase tal como acarbose (descrito na Patente U.S. Nº 4.904.769) ou miglitol (descrito na Patente U.S. Nº 4.639.436) que pode ser administrado na mesmo ou em uma forma de dosagem oral separada.

Os compostos de estrutura I serão empregados em uma relação em peso para o inibidor de glicosidase dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,05:1 a cerca de 10:1.

Os compostos de estrutura I podem ser empregados em combinação com um agonista de PPAR γ tal como um agente anti-diabético oral

de tiazolidinadiona ou outros sensibilizadores de insulina (que tem um efeito de sensibilidade à insulina em pacientes com NIDDM) tais como troglitazona (Warner-Lambert Rezulin®, descrito na Patente U.S. Nº 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (descrito na Patente U.S. Nº 5.594.016), Glaxo-Wellcome GL-262570 (farglitazar), englitazona (CP-68722, Pfizer) ou darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (reglitazar) (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (rivoglitazona) (Sankyo/WL), NN-2344 (balaglitazona) (Dr. Reddy/NN), ou YM-440 ((Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]-fenoxibut-2-eno) (Yamanouchi), preferivelmente rosiglitazona e pioglitazona.

Os compostos de estrutura I serão empregados em uma relação de peso para tiazolidinadiona em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,05 a cerca de 10:1.

A sulfoniluréia e tiazolidinadiona em quantidades menores do que cerca de 150 mg de agente antidiabético oral podem ser incorporadas em um único comprimido com os compostos de estrutura I.

Os compostos de estrutura I podem da mesma forma ser empregados em combinação com um agente anti-hiperglicêmico tal como insulina ou com peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1) tais como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como descrito na Patente U.S. Nº 5.614.492 para Habener, a descrição dos quais está incorporada aqui por referência), bem como AC2993 (exenatida) (Amilina) e LY-315902 (8-37 - peptídeo I semelhante a glucagon (humano), N-[3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropil]-26-L-arginina-34-[N6-(1-oxooctil)-L-lisina]-) (a Lilly), que podem ser administrados por meio de injeção intranasal, inalação ou por dispositivos transdérmicos ou bucais.

Onde presente, metformina, as sulfoniluréias, tais como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida e gliclazida e os inibidores de glicosidase acarbose ou miglitol ou insulina (injetável, pulmonar, bucal, ou oral) podem ser empregadas em formulações como descrito acima e em quantidades e dosagem como indicado na Physician's Desk Reference (P-

DR).

Onde presente, metformina ou sal desta pode ser empregada em quantidades dentro da faixa de cerca de 500 a cerca de 2000 mg por dia que podem ser administradas em doses únicas ou divididas uma a quatro
5 vezes por dia.

Onde presente, o agente anti-diabético tiazolidinadiona pode ser empregado em quantidades dentro da faixa de cerca de 0,01 a cerca de 2000 mg/dia que podem ser administradas em doses únicas ou divididas uma a quatro vezes por dia.

10 Onde presente, insulina pode ser empregada em formulações, quantidades e dosagens como indicado pela Physician's Desk Reference.

Onde presente, peptídeos de GLP-1 podem ser administrados em formulações bucais orais, por administração nasal ou parenteralmente como descrito na Patente U.S. Nºs 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 e
15 5.631.224 que estão incorporados aqui por referência.

O outro agente antidiabético pode da mesma forma ser um agonista de PPAR α/γ dual tal como AR-HO39242 (tesaglitazar) (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (benzamida, 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metóxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil] - (Kyorin Merck)
20 bem como aqueles descritos por Murakami e outro, "A Novel Insuline Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) e PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes* 47, 1841-1847 (1998).

25 O agente antidiabético pode ser um inibidor de SGLT2 tal como descrito no pedido U.S. Nº Serial 09/679,027, depositado em 4 de outubro de 2000, empregando dosagens como mencionado aqui. Preferidos são os compostos designados como preferido na pedido acima.

O agente antidiabético pode ser um inibidor de $\alpha P2$ tal como
30 descrito no pedido U.S. Nº Serial 09/391,053, depositado em 7 de setembro de 1999 e no pedido U.S. Nº Serial 09/519,079, depositado em 6 de março de 2000, empregando dosagens como mencionado aqui. Preferidos são os

compostos designados como preferidos no pedido anterior.

O agente antidiabético pode ser um inibidor de DP4 tal como descrito no pedido U.S. Nº Serial 09/788,173 depositado em 16 de fevereiro de 2001, WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG),
 5 WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) como descrito por Hughes e outro, *Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada e outro, *Bioorg. &*
 10 *Med. Chem. Lett.* 8 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas e 4-cianopirrolididas como descrito por Ashwort e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol. 6, Nº 22, pp 1163-1166 e 2745-2748 (1996) empregando dosagens como mencionado nas referências anteriores.

A meglitinida que pode opcionalmente ser empregada em combinação com os compostos da fórmula I da invenção pode ser repaglinida,
 15 nateglinida (Novartis) ou KAD1229 (mitiglinida) (PF/Kissei), com repaglinida sendo preferida.

O composto da fórmula I será empregado em uma relação em peso para meglitinida, γ agonista de PPAR, agonista de PPAR α/γ dual, inibidor de $\alpha P2$, inibidor de DP4 ou inibidor de SGLT2 dentro da faixa de cerca
 20 de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,05 a cerca de 10:1.

O outro tipo de agente terapêutico que pode ser opcionalmente empregado com um composto da fórmula I pode ser 1, 2, 3 ou mais de um
 25 agente anti-obesidade incluindo um agonista beta 3 adrenérgico, um inibidor de lipase, uma serotonina (e dopamina) inibidor de recaptção, um inibidor de $\alpha P2$, um agonista de receptor de tireóide e/ou agente anoréxico.

O agonista beta 3 adrenérgico que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto da fórmula I pode ser AJ9677
 30 (rafabegron) (Takeda/Dainippon), L750355 (benezenossulfonamida, N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)óxi]-2-hidroxiopropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-]) (Merck), ou CP331684 ácido (4-[2-[[2-(6-aminopiridin-3-il)-2(R)-hidroxietil]-

amino]etóxi]fenil]acético) (Pfizer) ou outros agonistas beta 3 conhecidos como descrito na Patente U.S. N°s 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 e 5.488.064, com AJ9677, L750,355 (benzenossulfonamida, N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)óxi]-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil) -) e CP331684 sendo preferidos.

O inibidor de lipase que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto da fórmula I pode ser orlistate ou ATL-962 (Alizime), com orlistate sendo preferido.

O inibidor de recaptação de serotonina (e dopamina) que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto da fórmula I pode ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) ou axocina (Regeneron), com sibutramina e topiramato sendo preferidos.

O agonista de receptor de tireóide que podem ser opcionalmente empregados em combinação com um composto da fórmula I pode ser um ligando de receptor de tireóide como descrito em WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), WO00/039077 (KaroBio) e Pedido Provisional U.S. 60/183,223 depositado em 17 de fevereiro de 2000, com compostos dos pedidos de KaroBio e o pedido provisional U.S. sendo preferido.

O agente anoréxico que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto da fórmula I pode ser dexanfetamina, fen-termina, fenilpropanolamina ou mazindol, com dexanfetamina sendo preferida.

Os vários agentes anti-obesidade descritos acima podem ser empregados na mesma forma de dosagem com o composto da fórmula I ou em formas de dosagem diferentes, em dosagens e regimes como geralmente conhecido na técnica ou na PDR.

Os agentes anti-hipertensivos que podem ser empregados em combinação com o composto da fórmula I da invenção incluem inibidores de ACE, antagonistas de receptor de angiotensina II, inibidores de NEP/ACE, bem como bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores β -adrenérgicos e outros tipos de agentes anti-hipertensivos incluindo diuréticos.

O inibidor de enzima conversora de angiotensina que pode ser

empregado aqui inclui aqueles contendo uma porção de mercapto (-S-) tais como derivados de prolina substituídos, tais como quaisquer daqueles descritos na Pat U.S. Nº 4.046.889 por Ondetti e outros mencionados acima, com captopril, isto é, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, sendo
 5 preferido e derivados de mercaptoacila de prolinas substituídas tal como qualquer daqueles descritos na Pat U.S. Nº 4.316.906 com zofenopril sendo preferido.

Outros exemplos de inibidores de ACE contendo mercapto que podem ser empregados aqui incluem rentiapril (fentiapril, Santen) descrito
 10 em Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); bem como pivopril e YS980.

Outros exemplos de inibidores de enzima conversora de angiotensina que podem ser empregados aqui incluem quaisquer daqueles descritos na Pat U.S. Nº 4.374.829 mencionada acima, com N-(1-etoxicarbonil-3-
 15 fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, isto é, enalapril, sendo preferido, qualquer dos sais ou imino ou amino ácidos substituídos por fosfonato descritos na Pat. U.S. Nº 4.452.790 com (S)-1-[6-amino-2-[[hidróxi-(4-fenilbutil)fosfinil]óxi]-1-oxoexil]-L-prolina ou (ceronapril) sendo preferida, fosfinilalcanoil prolinas descritas na Pat U.S. Nº 4.168.67 mencionadas acima com fosinopril sendo
 20 preferido, quaisquer das fosfinilalcanoil prolinas substituídas descritas na Pat U.S. Nº 4.337.201 e os fosfonamidatos descritos na Pat U.S. Nº 4.432.971 discutida acima.

Outros exemplos de inibidores de ACE que podem ser empregados aqui incluem Beecham's BRL 36,378 como descrito no pedido de Pa-
 25 tente Europeu Nºs 80822 e 60668; Chugai's MC-838 descrito em C.A. 102:72588v e *Jap. J. Pharmacol.* 40:373 (1986); Ciba-Geigy's 14824 CGS HCl de ácido (3-([1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetraidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepina-1 acético) descrito na Patente U.H. N. 2103614 e CGS 16,617 ácido (3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-
 30 tetraidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-etanóico) descrito na Pat U.S. Nº 4.473.575; cetapril (alacepril, Dainippon) descrito em *Eur. Therap. Res.* 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) descrito na Patente Euro.

Nº 79-022 e *Curr. Ther. Res.* 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) descrito em *Arzneimittelforschung* 34:1254 (1985), cilazapril (Hoffman-LaRoche) descrito em *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) descrito em *FEBS Lett.* 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalaprila) descrito na Pat U.S. Nº 4.385.051; indolaprila) descrito em *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:643, 655 (1983), espirapril (Schering) descrito em *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) descrito em *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) descrito na Pat U.S. Nº 4.344.949 e CI925 (Warner-Lambert) (HCl de ácido
 10 [3S-[2[R(*)R(*)] [3R(*)]-2-[2-[[1-(etóxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetraidro-6,7-dimetóxi-3-isoquinolinecarboxílico) descrito em *Pharmacologist* 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) descrito em *J. Med. Chem.* 26:394 (1983).

Inibidores de ACE preferidos são captopril, fosinopril, enalapril,
 15 lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril e moexiprila.

Inibidores de NEP/ACE podem da mesma forma ser empregados aqui em que eles possuem atividade inibitória de endopeptidase neutra (NEP) e atividade inibitória de enzima conversora de angiotensina (ACE). Exemplos de inibidores de NEP/ACE adequados para uso aqui incluem a-
 20 aqueles descritos na Pat U.S. Nºs 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, Patente U.S. Nº 5.552.397, Pat U.S. Nº 5.504.080, Patente U.S. Nº 5.612.359, Pat. U.S. Nº 5.525.723, Pedido de Patente europeu 0599444, 0481522, 0599444, 0595610, Pedido de Patente europeu 0534363A2, 534396 e 534492 e Pedido de Patente europeu
 25 0629627A2.

Preferidos são aqueles inibidores de NEP/ACE e dosagens destes que são designados como preferidos nas patentes/pedidos acima, cujas patentes U.S. estão incorporadas aqui por referência; mais preferido é omapatrilato (ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-
 30 fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatrilate)) e CGS 30440.

O antagonista de receptor de angiotensina II (da mesma forma

referido aqui como antagonista de angiotensina II ou antagonista de All) adequado para uso aqui inclui, porém não está limitado a, irbesartana, losartana, valsartana, candesartana, telmisartana, tasosartana ou eprosartana, com irbesartana, losartana ou valsartana sendo preferidos.

5 Uma forma de dosagem oral preferida, tais como comprimidos ou cápsulas, conterá o inibidor de ACE ou antagonista de All em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg, preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 200 mg e mais preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 150 mg.

10 Para administração parenteral, o inibidor de ACE, antagonista de angiotensina II ou inibidor de NEP/ACE serão empregados em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,005 mg/kg a cerca de 10 mg/kg e preferivelmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1 mg/kg.

15 Onde um fármaco deve ser administrado intravenosamente, será formulado em veículos convencionais, tais como água destilada, solução salina, solução de Ringer ou outros veículos convencionais.

 Será apreciado que dosagens preferidas de inibidor de ACE e antagonista de All bem como outros anti-hipertensivos descritos aqui serão mencionados como na última edição da Physician's Desk Reference (PDR).

20 Outros exemplos de agentes anti-hipertensivos preferidos adequados para uso aqui incluem omapatrilate (Vanlev®) besilato de anlodipina (Norvasc®), prazosina HCl (Minipress®), verapamila, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol e HCl de clonidina (Catapres®).

25 Diuréticos que podem ser empregados em combinação com compostos da fórmula I incluem hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactono e indapamida.

 Agentes antiplaquetas que podem ser empregados em combinação com compostos da fórmula I da invenção incluem aspirina, clopidogrel, 30 ticlopidina, dipiridamol, abciximabe, tirofiban, eptifibatida, anagrelida e ifetroban, com clopidogrel e aspirina sendo preferidos.

 Os fármacos antiplaquetas podem ser empregados em quanti-

dades como indicado na PDR. Ifetrobam pode ser empregado em quantidades como mencionado na Patente U.S. Nº 5.100.889.

Agentes anti-osteoporose adequados para uso aqui em combinação com os compostos da fórmula I da invenção incluem paratormônio ou
5 bisfosfonatos, tais como MK-217 (alendronato) (Fosamax®).

Dosagens empregadas para os fármacos acima serão mencionadas na Physician's Desk Reference.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

A composição farmacêutica da invenção inclui um veículo farmacêuticamente aceitável, adjuvante ou veículo que pode ser administrado a
10 um indivíduo, juntamente com um composto da presente invenção e que não destrói a atividade farmacológica deste. Veículos farmacêuticamente aceitáveis, adjuvantes e veículos que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, porém não são limitadas ao seguinte: permutadores iônicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, sistemas de liberação de fármaco auto-emulsificante ("SEDDS") tal como sucinato de d-tocoferol polietilenoglicol 1000), tensoativos utilizados em formas de
15 dosagem farmacêuticas tais como Tweens ou outras matrizes de liberação polimérica similares, proteínas de soro tal como albumina de soro humana, substâncias de tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos tais como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio dissódico, fosfato de hidrogênio de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias com base em celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose sódica,
20 poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã. Ciclodextrinas tais como α -, β - e γ - ciclodextrina, ou derivados quimicamente modificados tais como hidroxialquilciclodextrinas, incluindo 2- e 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, ou outros derivados solubilizados podem da mesma forma ser utilizados para realçar a liberação dos
25 moduladores da presente invenção.

As composições da presente invenção podem conter outros a-

gentes terapêuticos como descrito abaixo e pode ser formulado, por exemplo, empregando-se veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais, bem como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejado (por exemplo, excipientes, aglutinantes, preservativos, estabilizadores, flavorizantes, etc.) de acordo com técnicas tal como aquelas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica.

Os compostos da invenção podem ser administrados por quaisquer meios adequados, por exemplo, oralmente, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tais como por técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou intrasternal (por exemplo, como suspensões ou soluções não aquosas ou aquosas injetáveis estéreis); nasalmente tal como por *spray* de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; ou retalmente tal como na forma de supositórios; em formulações de unidade de dosagem contendo veículos ou diluentes não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos da invenção podem, por exemplo, ser administrados em uma forma adequada para liberação imediata ou liberação prolongada. Liberação imediata ou liberação prolongada pode ser obtida pelo uso de composições farmacêuticas adequadas incluindo os compostos da invenção, ou, particularmente no caso de liberação prolongada, pelo uso de dispositivos tais como implantes subcutâneos ou bombas osmóticas. Os compostos da invenção podem da mesma forma ser lipossomicamente administrados.

Composições exemplares para administração oral incluem suspensões que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina para dar volume, ácido algínico ou alginato de sódio como um agente de suspensão, metilcelulose como um realçador de viscosidade e adoçantes ou agentes flavorizantes tal como aqueles conhecidos na técnica; e comprimidos de liberação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes tais como aqueles conhecidos na técnica. Os presentes compostos podem

ser da mesma forma liberados através da cavidade oral por administração sublingual e/ou bucal. Comprimidos moldados, comprimidos prensados ou comprimidos secados por congelamento são formas exemplares que podem ser utilizadas. Composições exemplares incluem aquelas que formulam o(s) composto(s) da invenção com diluentes de dissolução rápida tal(ais) como manitol, lactose, sacarose e/ou ciclodextrinas. Da mesma forma incluídos em tais formulações podem ser os excipientes de alto peso molecular tais como celulosas (Avicel) ou polietileno glicóis (PEG). Tais formulações podem da mesma forma incluir um excipiente para ajudar a adesão mucosal tal como hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetil celulose (HPMC), carboximetilcelulose sódica (SCMC), copolímero de anidrido maléico (por exemplo, Gantrez) e agentes para controlar a liberação tal como copolímero poliacrílico (por exemplo, Carbopol 934). Lubrificantes, deslizantes, flavorizantes, agentes corantes e estabilizadores podem da mesma forma ser adicionados para a facilidade de fabricação e uso.

Composições exemplares para administração por inalação ou aerossol nasal incluem soluções em solução salina que pode conter, por exemplo, álcool benzílico ou outros preservativos adequados, promotores de absorção para realçar a biodisponibilidade, e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão tais como aqueles conhecidos na técnica.

Composições exemplares para administração parenteral incluem soluções injetáveis ou suspensões que podem conter, por exemplo, solventes ou diluentes parenteralmente aceitáveis, não tóxicos adequados, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma solução de cloreto de sódio isotônica, ou outros agentes de suspensão, umectação ou dispersão adequados, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos e ácidos graxos, incluindo ácido oléico. O termo "parenteral" quando aqui utilizado inclui técnicas de infusão ou injeção subcutâneas, intracutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-arteriais, intra-sinoviais, intrasternal, intratecais, intralesionais e intracranianas.

Composições exemplares para administração retal incluem supositórios que podem conter, por exemplo, um excipiente não irritante ade-

quado, tal como manteiga de cacau, ésteres de glicerídeo sintéticos ou polietileno glicóis, que são sólidos em temperaturas ordinárias, porém liquidificam e/ou dissolvem na cavidade retal para liberar o fármaco.

5 Composições exemplares para administração tópica incluem um veículo tópico tal como Plastibase (óleo mineral gelificado com polietileno).

A quantidade eficaz de um composto da presente invenção pode ser determinada por alguém de experiência ordinária na técnica e inclui quantidades de dosagem exemplares para um adulto humano dentre cerca de 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal de composto ativo por dia, ou entre 5 e 10 2000 mg por dia que pode ser administrado em uma única dose ou na forma de doses divididas individuais, tal como de 1 a 5 vezes por dia. Será entendido que o nível de dose específico e frequência de dosagem para qualquer indivíduo particular pode ser variado e dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, da estabilidade metabólica e comprimento de ação desse composto, das espécies, idade, 15 peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo, do modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e severidade da condição particular. Indivíduos preferidos para tratamento incluem animais, mais preferivelmente espécies de mamífero tais como humanos e animais domésticos tais como cachorros, gatos e similares. 20

Uma cápsula típica para administração oral contém compostos da estrutura I (250 mg), lactose (75 mg) e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada através de uma peneira de malha 60 e empacotada em uma cápsula de gelatina N° 1.

25 Uma preparação injetável típica é produzida assepticamente colocando-se 250 mg de compostos da estrutura I em um frascote, assepticamente secado-se por congelamento e selando-se. Para uso, os conteúdos do frascote são misturados com 2 mL de solução salina fisiológica, para produzir uma preparação injetável.

30 Os compostos dos exemplos são inibidores de atividade de AP-1 e/ou competem com ligandos conhecidos do receptor de glicocorticóide.

Ensaio idênticos e/ou similares são descritos no pedido provisó-

rio de co-pendência N° 60/396,907, depositado em 18 de julho de 2002 que está incorporado aqui em sua totalidade por referência.

ENSAIOS

Ensaio de Ligação de GR

5 Ensaio de Ligação de Receptor de Glicocorticóide (I)^a

Para avaliar a afinidade do compostos teste quanto ao receptor de glicocorticóide humano, um *kit* comercialmente disponível foi utilizado (*Kit* Glucocorticoid Receptor Competitor Assay, Invitrogen Part #2893). Brevemente, receptor de glicocorticóide de tamanho natural recombinante humano
 10 purificado (2 nM) foi misturado com glicocorticóide fluorescentemente rotulado (1 nM de Fluormone GS Red) na presença ou ausência de composto teste. Depois de duas horas de incubação em temperatura ambiente no escuro, a polarização de fluorescência (FP) das amostras foi medida. A FP de uma mistura de receptor, sonda fluorescente (isto é Fluormone GS Red) e 5 µM
 15 de dexametasona representaram a fluorescência antecedente ou 100% de inibição, visto que, a FP da mistura sem dexametasona (porém na presença de veículo) foi empregada para ser de 100% de ligação. A inibição percentual de compostos teste foi, em seguida, comparada à amostra com 5 µM de dexametasona e expressa como % de atividade de ligação relativa com de-
 20 xametasona sendo de 100% e nenhuma inibição sendo de 0%. Os compostos teste foram analisados na faixa de concentração de 8,5E-05 µM a 5 µM.

Ensaio de Ligação de Receptor de Glicocorticóide (II)^b

Para medir a ligação de compostos no receptor de glicocorticóide, um *kit* comercialmente disponível foi utilizado (*kit* Glucocorticoid receptor competitor assay, PanVera Co., Madison, WI, P2816). Brevemente, um lisado de célula contendo receptor de glicocorticóide de tamanho natural humano recombinantemente expressado foi misturado com um glicocorticóide fluorescentemente rotulado (4nM de FITC-dexametasona) mais ou menos mo-
 25 lécula teste. Depois de uma hora em temperatura ambiente, a polarização de fluorescência (FP) das amostras foi medida. A FP de uma mistura de receptor, sonda fluorescente (isto é FITC-dexametasona) e 1mM de dexametasona representou fluorescência antecedente ou 100% de inibição, visto que, A
 30

FP da mistura sem dexametasona foi empregado para ser 100% de ligação. A inibição percentual de moléculas teste foi em seguida comparada à amostra com 1mM de dexametasona e expressada como % de atividade de ligação relativa com dexametasona sendo 100% e nenhuma inibição sendo de 0%. Moléculas teste foram analisadas na faixa de concentração de 0,1nM a 40 μ M.

Ensaio Trans-repressional Celular

Para medir a capacidade das moléculas teste inibir a atividade transcricional induzida por AP-1, utilizamos uma célula A549 que foi estavelmente transfectada com um plasmídeo contendo sítios de ligação de DNA 7x AP-1 (pAP-1-Luc plasmid, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguido pelo gene para luciferase. As células foram ativadas com 10ng/ml de ácido mirístico de forbol (PMA) mais ou menos moléculas teste durante 7 horas. Depois de 7 horas, um reagente de luciferase foi adicionado para medir a atividade enzimática de luciferase na célula. Depois de uma incubação de 10 minutos de reagente de luciferase com células, a luminescência foi medida em uma contadora de luminescência TopCount. A repressão da atividade de AP-1 foi calculada como a diminuição percentual no sinal induzido apenas por PMA. Moléculas testes foram analisadas na faixa de concentração de 0,1nM a 40 μ M. EC50s foram determinadas utilizando-se métodos de ajuste de curva padrões tal como Excel fit (Microsoft Co.). Um EC50 é a concentração de molécula teste em que há uma repressão de 50% da inibição máxima de transcrição, isto é, uma redução de 50% da atividade de AP-1. Na ausência de uma EC50, o % de inibição máximo registrado é a inibição de AP-1 em uma concentração de composto de 10 micromolares.

Outros repórteres e linhagens celulares da mesma forma podem ser utilizadas em um ensaio trans-repressional celular. Um ensaio similar é realizado em que a atividade de NF- κ B é medida. Um plasmídeo contendo sítios de ligação de DNA NF- κ B é utilizado, tal como pNF- κ B-Luc, (Stratagene, LaJolla CA) e PMA ou outro estímulo, tal como TNF- α ou lipopolissacarídeo, é utilizado para ativar a série de reação de NF- κ B. Ensaio de NF- κ B similares àqueles descritos em Yamamoto K., e outro, *J. Biol. Chem.*, 29 Dec

de 270(52):31315-20 (1995) pode ser utilizado.

Os ensaios trans-repressores celulares descritos acima podem ser utilizados para medir a trans-repressão por qualquer NHR. Alguém de experiência na técnica entenderá que ensaios podem requerer a adição de componentes, tal como um estímulo (por exemplo PMA, lipopolissacarídeo, TNF- α , etc) que induzirá a transcrição mediada por AP-1 ou NF- κ B.

Adicionalmente, trans-repressão mediada por AR pode ser medida pelo ensaio descrito em Palvimo. J.J. e outro, *J. Biol. Chem.*, Sep 27, 271(39):2415₁₋₆ (1996) e a trans-repressão mediada por PR pode ser medida pelo ensaio descrito em Kalquhoven E., e outro *J. Biol. Chem.*, Mar 15, 271(11):6217-24 (1996).

ABREVIATÓES

As seguintes abreviações são utilizadas nas seguintes Preparações e Exemplos:

- 15 Ph = fenila
- Bn = benzila
- t-Bu = butila terciária
- Me = metila
- Et = etila
- 20 TMS = trimetilsilila
- TMSN₃ = trimetilsilil azida
- TBS = terc-butildimetilsilila
- Fmoc = fluorenilmetoxycarbonila
- Boc = terc-butoxycarbonila
- 25 Cbz = carbobenzilóxi ou carbobenzóxi ou benziloxycarbonila
- THF = tetraidrofurano
- Et₂O = éter dietílico
- hex = hexanos
- EtOAc = acetato de etila
- 30 DMF = dimetil formamida
- MeOH = metanol
- EtOH = etanol

- i-PrOH = isopropanol
 DMSO = dimetil sulfóxido
 DME = 1,2 dimetoxietano
 DCE = 1,2 dicloroetano
- 5 HMPA = triamida de hexametila fosfórico
 HOAc ou AcOH = ácido acético
 TFA = ácido trifluoroacético
 TFAA = anidrido trifluoroacético
 i-Pr₂NEt = diisopropiletilamina
- 10 Et₃N = trietilamina
 NMM = N-metil morfolina
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 NaBH₄ = boroidreto de sódio
 NaBH(OAc)₃ = triacetoxiboroidreto de sódio
- 15 DIBALH = hidreto de diisobutil alumínio
 LAH ou LiAlH₄ = hidreto de alumínio de lítio
 n-BuLi = n-butillítio
 LDA = diisopropilamida de lítio
 Pd/C = paládio em carbono
- 20 PtO₂ = óxido de platina
 KOH = hidróxido de potássio
 NaOH = hidróxido de sódio
 LiOH = hidróxido de lítio
 K₂CO₃ = carbonato de potássio
- 25 NaHCO₃ = bicarbonato de sódio
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 EDC (ou EDC.HCl) ou EDCI (ou EDCI.HCl) ou EDAC = cloridrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propila-carbodiimida (ou cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
- 30 HOBT ou HOBT.H₂O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 HOAT = 1-Hidróxi-7-azabenzotriazol
 Reagente de BOP = benzotriazol-1-ilóxi-tris (dimetilamino) hexafluorofosfato

- de fosfônio
- NaN(TMS)_2 = hexametildisilazida de sódio ou bis(trimetilsilil)amida de sódio
- Ph_3P = trifenilfosfina
- Pd(OAc)_2 = acetato de Paládio
- 5 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ = tetracis trifenilfosfina paládio
- DEAD = azodicarboxilato de dietila
- DIAD = azodicarboxilato de diisopropila
- Cbz-Cl = cloroformato de benzila
- CAN = nitrato de amônio cérico
- 10 SAX = Trocador Aniônico Forte
- SCX = Trocador Catiônico Forte
- Ar = argônio
- N_2 = nitrogênio
- min = minuto(s)
- 15 h ou hr = hora(s)
- L = litro
- mL = mililitro
- μL = microlitro
- g = grama(s)
- 20 mg = miligrama(s)
- mol = mols
- mmol = milimol(s)
- meq = miliequivalente
- RT = temperatura ambiente
- 25 sat ou sat'd = saturado
- aq. = aquoso
- TLC = cromatografia de camada fina
- HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho
- Reverse phase HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho de fase
- 30 reversa, utilizando uma coluna YMC ODS S5 e eluentes de solvente A / sol-
vente B binários,
- Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0,1% de TFA

Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

LC/MS = cromatografia líquida de alto desempenho / espectrometria de massa

MS ou Mass Spec = espectrometria de massa

5 NMR = ressonância magnética nuclear

dados espectrais de NMR: s = singlete; d = dubletos; m = multipletos; br = amplo; t = tripleto

mp = ponto de fusão

EXEMPLOS

10 Os seguintes exemplos ilustram modalidades dos compostos inventivos e materiais de partida e não são pretendidos limitar o escopo das reivindicações.

PREPARAÇÕES

15 As preparações mencionadas abaixo são para a síntese de reagentes que não foram obtidos a partir de fontes comerciais e foram empregadas para a preparação de compostos da fórmula I da invenção. Todos os compostos quirais nas tabelas e esquemas são racêmicos a menos que de outra maneira especificado.

20 Cromatografia líquida de alto desempenho preparativa de fase reversa ("HPLC") foi realizada com cromatógrafos líquidos Shimadzu 8A utilizando colunas YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250, ou 30 x 250 milímetro ("mm")). A eluição de gradiente foi realizada com misturas de metanol ("MeOH") / água na presença de 0,1% de ácido trifluoroacético ("TFA").

Método de HPLC Analítico Empregado na Caracterização de Exemplos

25 HPLC analítica foi realizada em cromatógrafos líquidos Shimadzu LC10AS utilizando os seguintes métodos:

Método A (Utilizado em todos os casos, a menos que de outra maneira indicado):

30 Gradiente linear de 0 a 100% de solvente B durante 4 minutos ("min"), com 1 minuto ("min") mantido a 100% de B.

Visualização ultravioleta ("UV") em 220 nanômetros ("nm")

Coluna: YMC S5 ODS 4,6 x Balístico 50 mm

Taxa de fluxo: 4 mililitros ("mL") / min

Solvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de água, 10% de metanol,

5 Solvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de metanol, 10% de água,

Método B:

Coluna: Phenomenex Luna C18(2), 4,6 x 50 mm x 5 um
 Fase móvel: (A) 10:90 de metanol:água; (B) 90:10 de metanol:água
 Tampão: 0,1% de TFA
 Faixa de gradiente: 0-100% de B
 Tempo de gradiente: 4 min
 Taxa de fluxo: 4 mL/min
 Tempo de análise: 5 min

Detecção:

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: MS (ESI+)
 Detector 3: ELSD

Método C:

Coluna: Waters SunFire C18, 4,6 x 50 mm x 5 um
 Fase móvel: (A) 10:90 de metanol:água; (B) 90:10 de metanol:água
 Tampão: 0,1% de TFA
 Faixa de gradiente: 0-100% de B
 Tempo de gradiente: 4 min
 Taxa de fluxo: 4 mL/min
 Tempo de análise: 5 min

Detecção:

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: MS (ESI+)
 Detector 3: ELSD

10 **Método D:**

Gradiente linear de 0 a 100% de solvente B durante 4 min, com 1 min de sustentação a 100% de B.

Visualização de UV a 220 nm

Coluna: YMC CombiScreen ODS-UM S5 4,6 x 50 mm

5

Taxa de fluxo: 4 mL/min

Solvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de água, 10% de metanol,

Solvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de metanol, 10% de água,

10 **Método E:**

Gradiente linear de 0 a 100% de solvente B durante 2 min, com 1 min de sustentação a 100% de B.

Visualização de UV a 254 nm

Coluna: YMC S5 ODS 4,6 x Balístico 50 mm

15

Taxa de fluxo: 4 mL/min

Solvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de água, 10% de metanol,

Solvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de metanol, 10% de água,

20 **Método F:**

Gradiente linear de 0 a 100% de solvente B durante 2 min, com 1 min de sustentação a 100% de B.

Visualização de UV a 254 nm

Coluna: Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm

25

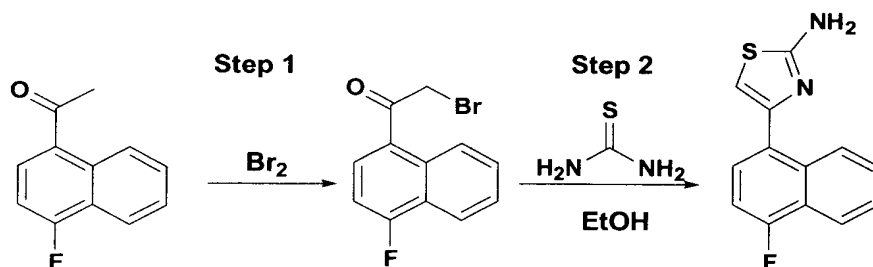
Taxa de fluxo: 5 mL/min

Solvente A: 0,1% de TFA, 90% de água, 10% de metanol,

Solvente B: 0,1% de TFA, 90% de metanol, 10% de água,

PREPARAÇÃO 1

4-(4-Fluoro-naftalen-1-il)-tiazol-2-ilamina



Legenda das figuras

- Etapa

Etapa 1

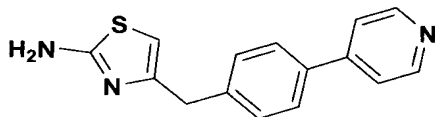
5 Em uma solução de 4'-fluoro-1'-acetonaftona (28,69 millimols ("mmol"), 5,4 gramas ("g")) em 1,4-dioxano (18,0 mL) a 0°C foi adicionado bromo (35,13 mmols, 5,61 g). Depois de 3 horas ("h" ou "hr") em temperatura ambiente ("rt"), a mistura reacional foi concentrada em vácuo para produzir 7,66 g (Rendimento ("Y"): 100%) do produto da etapa 1.

10 Etapa 2

Em uma solução do produto da etapa 1 (28,69 mmols, 7,66 g) em álcool etílico ("EtOH") (20 mL) em temperatura ambiente foi adicionado tiouréia (36,13 mmols, 2,75 g). Depois de 1 hora em temperatura ambiente, um precipitado formou-se. À mistura reacional foi adicionado água (100 mL) e o sólido foi coletado por filtração a vácuo. O sólido foi, em seguida, lavado com água (3 x 100 mL) e diclorometano (3 x 100 mL), em seguida secado em vácuo para produzir 5,5 g (Y: 75%) do composto título. Espectrometria de Massa ("MS") (E+) m/z: 245 (MH⁺).

Os seguintes compostos foram preparados da mesma maneira como o produto da Preparação 1:

No. da Preparação	Estrutura
2	
3	

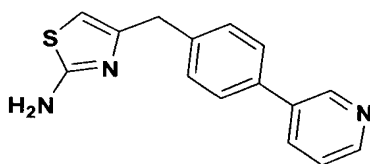
PREPARAÇÃO 4

(a) Em uma solução de 4-bromofenilacetona comercialmente disponível (25 g, 117 mmols) em 30 mL de ácido acético e 15 mL de 48% de HBr foi adicionada uma solução de bromo (40 g, 217 mmols) em 50 mL de ácido acético. Depois de 4 horas, acetona (150 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada durante 3 d. A reação foi concentrada por evaporador giratório, diluída com salmoura e extraída 2 x DCM. Os extratos de DCM foram secados em MgSO₄. A solução foi filtrada, concentrada por evaporador giratório e cromatografada em SiO₂ utilizando DCM para produzir 20,8 g (98%) de um óleo escuro 4a. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

(b) Em uma solução de 4a (116 mmols) em 200 mL de EtOH foi adicionado tiouréia (9,0 g, 118 mmols) de uma vez. A reação foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A reação foi concentrada por evaporador giratório e o resíduo cru foi dissolvido em EtOAc e extraído 3 x 1N de HCl. Os extratos aquosos foram basificados com 1N de NaOH e em seguida extraídos 2 x EtOAc. Extratos de EtOAc foram secados em MgSO₄ e sólido foi triturado em 10% de hexanos em EtOAc. Sólido foi coletado e secado em vácuo para produzir 18 g (57%) de 6b puro. MS encontrada: (M+H)⁺ = 270.

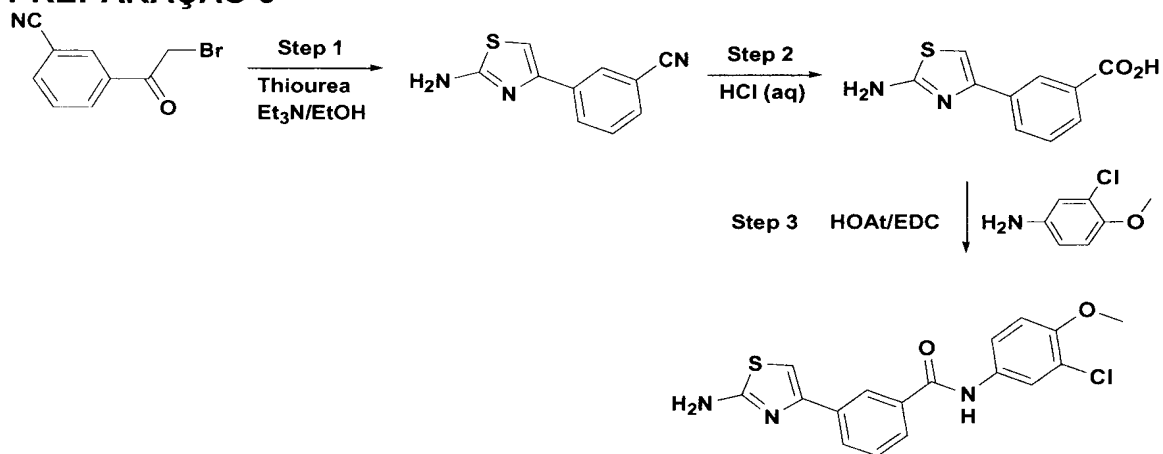
(c) Carregou-se um frasco com 4b (8,07 g, 30 mmols), ácido 4-piridinaborônico (6,1 g, 50 mmols), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (3,5 g, 3,0 mmols), 30 mL de 2M de K₂CO₃ e 200 mL de DMF. A mistura reacional foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 15 min, em seguida, aquecida a 100°C durante a noite. A mistura reacional foi diluída em EtOAc e extraída 3 x 1N de HCl. Os extratos aquosos foram basificados com 1N de NaOH e em seguida permitidos repousar no refrigerador 2 hr. O sólido foi coletado e secado em vácuo para produzir 5,4 g (68%) de 4c puro. MS encontrada: (M+H)⁺ = 268.

PREPARAÇÃO 5



O composto título foi preparado a partir do intermediário brometo 4b da mesma maneira como 4c substituindo-se ácido 3-piridilborônico por ácido 4-piridilborônico. MS (E-) m/z: 268 (M+H); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (s, 1 H), 8,51 (dd, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 3,89 (s, 2 H).

PREPARAÇÃO 6



10 Legenda das figuras

- Tiouréia

- Etapa

Etapa 1

Em uma solução de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (15,0 g, 66,6 mmols) (preparado da maneira descrita em Tanaka e outro, J. Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410), em EtOH (220 mL) foi adicionado trietilamina ("TEA") (9,3 mL, 66,6 mmols) e tiouréia (6,6 g, 86,6 mmols) e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Depois de 20 h, a reação foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido em água e EtOAc. A camada aquosa foi lavada com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado ("sat".) ("NaHCO₃"), secados em MgSO₄, filtrados e concentrados por evaporador giratório. O sólido resultante foi re-

cristalizado a partir de EtOAc e hexano para produzir 7,78 g de sólido amarelo pálido em uma primeira batelada e 1,87 g de uma segunda batelada (72% de rendimento combinado). MS encontrada: $(M+H)^+ = 202$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,21 s (1H), 8,14 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (app t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 2H).

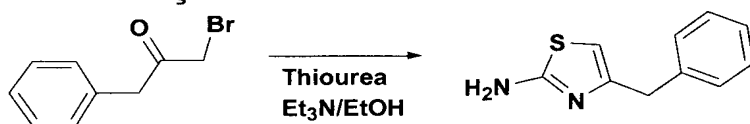
Etapa 2

O produto da etapa 1 (6,73 g, 33,5 mmols) foi suspenso em 110 mL de HCl concentrada e refluxado enquanto agitando durante 4 horas. A solução homogênea foi resfriada em um banho de gelo para formar cristais que foram filtrados, lavados com água e secados em vácuo para produzir 6,89 g do produto desejado (94% de rendimento). MS encontrada: $(M+H)^+ = 221$.

Etapa 3

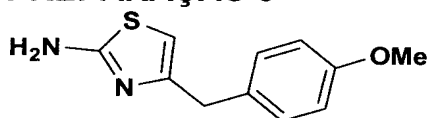
Em uma solução do produto da Etapa 2 (6,89 g, 31,3 mmols) em DMF (100 mL) foi adicionada trietilamina (8,8 mL, 63 mmols), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol ("HOAt") (4,26 g, 31,3 mmols) e cloridrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (ou cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) ("EDC") (6,0 g, 31,3 mmols). Depois de agitar 25 min, uma solução de 3-cloro-4-anisidina (5,92 g, 37,6 mmols) em 50 mL de DMF e 8,8 ml de DE trietilamina foram adicionados de uma vez em temperatura ambiente. Depois de agitar durante 24 horas, a reação foi concentrada por evaporador giratório, extraída de uma solução de cloreto de sódio saturada ("salmoura") com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 para produzir o produto cru. O produto cru foi concentrado em vácuo, dissolvido em uma quantidade mínima de EtOAc e triturado com hexano. O sólido resultante foi filtrado e a trituração foi repetida duas vezes para produzir um total de 5,7 g (51% de rendimento) de produto puro. MS encontrado: $(M+H)^+ = 360$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 10,3 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,16 (m, 4H), 3,85 (s, 3H).

PREPARAÇÃO 7



Em uma solução de 1-bromo-3-fenil-2-propanona (2,2 g, 10 mmols) (preparada da maneira descrita em Choi e outro, Org. Lett. 2003, vol. 5, N° 4, 411-414), em EtOH (100 mL), foi adicionado tiouréia (1,0 g, 13 mmols), e a reação foi agitada durante a noite em refluxo. Depois de 20 h, a
 5 reação foi concentrada em vácuo e dividida entre água e acetato de etila ("EtOAc"). A camada aquosa foi lavada com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio ("MgSO₄"), filtrados e concentrados por evaporador giratório. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel utilizando 10% de MeOH/EtOAc como o elu-
 10 ente, para produzir 2,1 g de sólido amarelo pálido (95% de rendimento). MS encontrado: (M+H)⁺ = 191. Ressonância magnética nuclear de próton ("1H-NMR") em clorofórmio ("CDCl₃") δ 7,2-7,35 m (5H), 6,01 (s, 1H), 4,8-5,3 (bs, 2H), 3,86 (s, 2H). Dados espectrais de NMR: s = singlete; d = dubleto; m = multiplete; br = amplo; t = tripleto.

15 PREPARAÇÃO 8



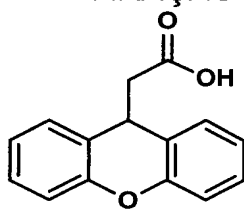
(a) Aplicando-se o método de Mazzocchi, e outro (Synth. Commun. 1986, 309-312) um cuprato foi preparado a partir de brometo de 4-metoxifenilmagnésio (20 mmols, 40 mL de solução de THF de 0,5 M) e CuBr
 20 (574 mg, 2,0 mmols) em 50 mL de éter anidro. O cuprato foi tratado com epicloroidrina (1,94 g, 21 mmols) e agitado a -40 C durante 20 hr. A reação foi extinguida com água, extraída 2 x Et₂O, e os extratos etéreos foram secados em MgSO₄. A solução foi filtrada, concentrada por evaporador giratório e cromatografada em SiO₂ utilizando 25% de EtOAc em hexano, para
 25 produzir 888 mg (22%) da cloroidrina 5a como um óleo amarelo. 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,52 (dd, 1H), 2,83 (d, 2H).

(b) O intermediário álcool 8a (888 mg, 4,44 mmols) foi apreendido em diclorometano (40 mL) e tratado com periodinano de Dess-Martin
 30 (1,88 g, 4,44 mmols). A reação foi permitida aquecer em rt e foi concluída por monitoramento por TLC depois de 4 hr. A mistura reacional foi concen-

trada por evaporação rotativa, e o resíduo cru foi purificado em SiO_2 (diclorometano como eluente), para produzir 762 mg (86% de Y) de clorometilcetona 8b.

- (c) Este intermediário foi apreendido em 15 mL de EtOH e tratado com uma solução de tiouréia (302 mg, 3,82 mmols) em 5 mL de EtOH. A reação foi concentrada em vácuo e um sólido formou-se em repouso, para produzir 8c puro, 208 mg (80%) como um sólido amarelo. MS encontrado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 221$.

PREPARAÇÃO 9



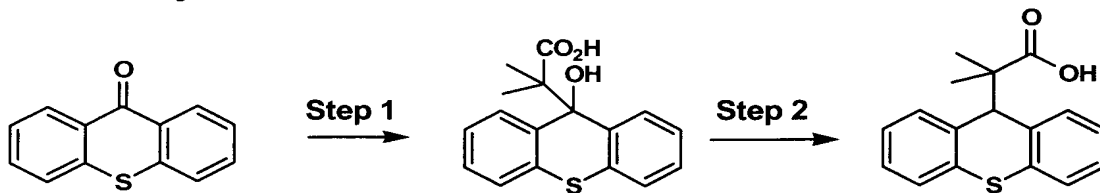
10

- Uma mistura de 9-hidroxixanteno (3,96 g, 20 mmols) e ácido málico (2,6 g, 25 mmol) em piridina seca, foi agitada sob nitrogênio a 65°C , tornando-se homogênea depois de 20 min àquela temperatura. Depois de aquecer 2 h a 65°C , a solução foi aquecida a 95°C e aquecida àquela temperatura durante um adicional de 4,5 h. A solução foi em seguida vertida em 1N de HCl aquoso, produzindo um óleo que solidificou-se durante 1 h. O sólido foi coletado e lavado com água, em seguida dividido entre 1N de NaOH aquoso e diclorometano. A camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado, em seguida lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi seca (sulfato de sódio) e concentrada, para produzir o produto (2,48 g, Y = 50%) como um sólido quase branco/rosa pálido. MS (E-) m/z: 239 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,39 min.

15

20

PREPARAÇÃO 10



25

LEGENDA DAS FIGURAS:

- Etapa

Etapas 1

Em uma solução de diisopropilamina (9,28 mL, 66,16 mmols) em THF seco (70 mL) a -30°C, foi adicionado n-butilítio (1,6 M em hexano, 41,4 mL) gota a gota. A solução resultante foi aquecida a 0°C, e uma solução de

5 ácido isobutírico (3,06 mL, 33,1 mmols) em THF (10 mL), foi em seguida adicionada gota a gota. A mistura foi aquecida a 55°C durante 1,5 h, em seguida resfriada em temperatura ambiente e adicionada porção a porção por meio de cânula em tioxanten-9-ona (5,0 g, 23,58 mmols) em THF (100 mL) a 0°C. O banho de gelo foi removido, e a mistura reacional agitada em tempe-

10 ratura ambiente durante 2 h, em seguida dividida entre acetato de etila e 1N de HCl. A camada orgânica foi lavada com 1N de NaOH aquoso. A camada aquosa básica foi em seguida acidificada em pH 2 com a adição gota a gota de HCl concentrado, em seguida lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada, para produzir o produto

15 cru (3,5 g) que foi diretamente utilizado na próxima etapa sem outra purificação. MS (E+) m/z: 301 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,44 min.

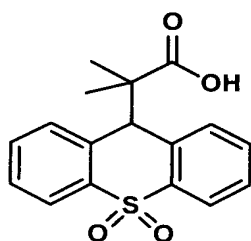
Etapas 2

Em uma solução do produto da Etapa 1 (3,5 g, 11,7 mmols) em diclorometano (40 mL) a 0°C, foi adicionado eterato de trifluoreto de boro

20 (2,6 mL, 20,4 mmols) seguido por trietilsilano (3,4 mL, 21,3 mmols). A solução resultante foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante 1 h. Depois de 2 h em temperatura ambiente, a mistura reacional foi dividida entre diclorometano e 1N de NaOH aquoso. A camada aquosa foi acidificada em pH 2 com a adição gota a gota de HCl concentrado, em seguida lavada

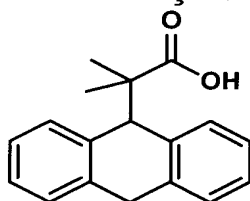
25 com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada, em seguida purificada por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 1:1 acetato de etila:hexanos, produto R_f = 0,6), para produzir o produto (0,7 g) como um sólido amarelo pálido. tempo de retenção de LC: 3,83 min.

PREPARAÇÃO 11



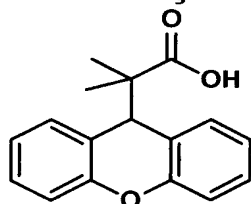
Em uma solução do produto da Preparação 9 (100 mg, 0,352 mmol) em ácido acético glacial (4 mL) a 0°C, foi adicionado peróxido de hidrogênio (4 mL). A solução foi permitida aquecer e agitada durante 2 h. À
 5 mistura reacional foi adicionado diidrato de tungstato de sódio (30 mg, 0,10 mmol). Depois de agitar outras 12 h em temperatura ambiente, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com uma solução saturada de sulfito de sódio aquoso e água, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada, para
 10 produzir o produto (95 mg, 85% de rendimento) como um sólido branco. tempo de retenção de LC: 2,69 min.

PREPARAÇÃO 12



O composto título foi preparado da mesma maneira como o
 15 composto título da Preparação 10, substituindo tioxanten-9-ona com antrona.

PREPARAÇÃO 13



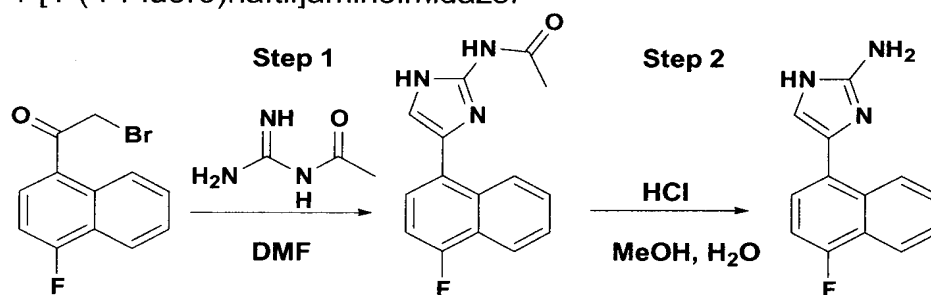
O composto título foi preparado da mesma maneira como o
 composto título da Preparação 10, substituindo tioxanten-9-ona com 9H-
 20 xanten-9-ona.

Na preparação alternativa do composto título é como segue: Em uma solução de 9-hidroxixanteno (250 mg, 1,26 mmol) em diclorometano (11 mL) a°C sob nitrogênio, foi adicionado tetracloreto de titânio (1,0M em diclo-

rometano, 1,26 mL) gota a gota, para produzir uma mistura opaca, amarela. Depois de 5 min a 0°C, metil trimetilsilil dimetilceteno acetal (MTDKA) (0,64 mL, 3,15 mmols), foi adicionado gota a gota, produzindo uma solução castanha. Depois de 30 min a 0°C, água (3 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada durante 10 min, tornando-se amarela com a formação de um precipitado. A mistura foi filtrada em Celite, e a camada orgânica separada, em seguida lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secada em sulfato de sódio e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna *flash* (5% de acetato de etila em hexanos) produziu o composto título (178 mg). tempo de retenção de LC: 3,89 min.

PREPARAÇÃO 14

4-[1-(4-Fluoro)naftil]aminoimidazol



LEGENDA DAS FIGURAS:

- Etapa

Etapa 1

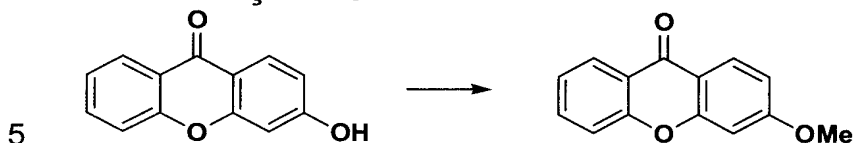
Em uma solução do produto da Preparação 1, etapa 1 (18,73 mmols, 5,0 g) em DMF (15 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 1-acetilguanidina (57,43 mmols, 5,80 g). Depois de 5 horas em temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram concentradas em vácuo, e o resíduo cromatografado em sílica gel (eluído com 5% de metanol em diclorometano), para produzir 2,0 g (Y: 39%) do produto da Etapa 1. MS (E+) m/z: 270 (MH⁺).

Etapa 2

Em uma solução do produto da Etapa 1 (7,43 mmols, 2,0 g) em metanol (17 mL), foram adicionados água (8,5 mL) e 12 N de HCl (12,0 mL). Depois de 1 hora em refluxo, a mistura reacional foi concentrada em vácuo

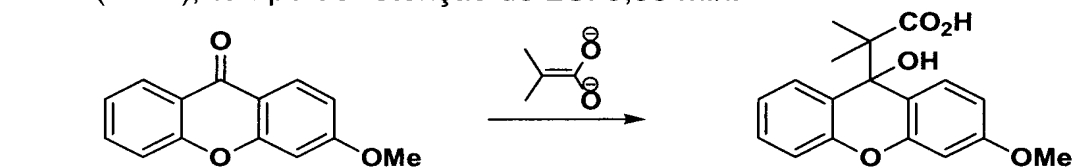
até aproximadamente 15 mL. A solução resultante foi em seguida purificada e neutralizada por SPE de troca catiônica, para produzir 1,66 g (Y: 99%) do composto título 2a. MS (E+) m/z: 228 (MH+).

PREPARAÇÃO 15



Etapa 1

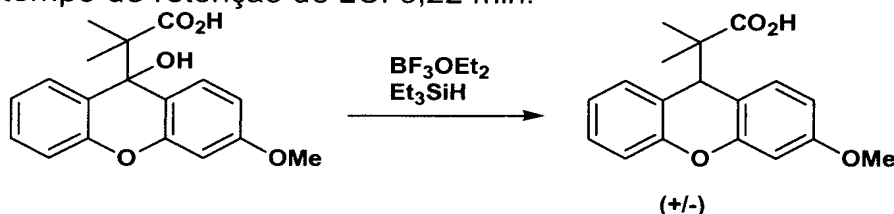
Em uma solução de 3-hidróxi-9-H-xantenona ("ligador de Sieber") (20,4 g, 96,2 mmols) em DMF (475 mL), foi adicionado iodeto de metila (18,0 mL, 287 mmols) seguido por NaH (60% em p/p em óleo mineral, 7,68 g, 192 mmols). A mistura foi permitida agitar em rt durante 2,5 h, em seguida dividida entre acetato de etila (750 mL) e 1N de HCl (300 mL). A camada aquosa foi extraída novamente com 2 porções de acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada sequencialmente com água (500 mL), bicarbonato de sódio saturado e salmoura, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada. O sólido cru foi re-cristalizado a partir de EtOH e uma segunda coleta de cristais foi obtida por re-cristalização do líquido mãe, para produzir 20,21 g (93% de rendimento) de 15a como agulhas. MS m/z: 227 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,38 min.



Etapa 2

Em uma solução de diisopropilamina (6,63 mL, 47,25 mmols) em THF seco (35 mL) a -30°C foi adicionado nBuLi (1,6 M/hexanos, 29,6 ml) gota a gota. A solução foi aquecida a 0°C. Uma solução de ácido isobutírico (2,19 mL, 23,63 mmols) em THF (10 mL), foi em seguida adicionada gota a gota. A solução foi aquecida a 55°C durante 1,5 h, em seguida resfriada em temperatura ambiente e adicionada porção a porção por meio de cânula à cetona 15a (3,56 g, 15,75 mmols) em THF (30 mL) a 0°C. A solução foi permitida aquecer em temperatura ambiente lentamente. Depois de 2 h, LC in-

dicou 70% de conclusão. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e 1N de HCl aq.. A camada orgânica foi lavada com 1N de NaOH aq.. A camada aquosa básica foi acidificada a 0°C com a adição gota a gota de HCl concentrado até pH = 2. A camada aquosa ácida foi lavada com acetato de etila, e a camada orgânica secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir o produto álcool (4,45 g, 90% de rendimento). MS m/z: 297 (M-OH); tempo de retenção de LC: 3,22 min.

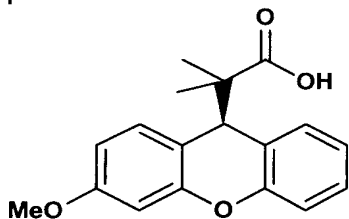


Etapa 3

Em uma solução de 15b (2,81 g, 8,95 mmols) em diclorometano (35 mL) a 0°C foi adicionado eterato de dietila de trifluoreto de boro (2,27 mL, 17,9 mmols) seguido por trietilsilano (2,86 mL, 17,9 mmols). A solução foi permitida aquecer em rt durante 1 h. A reação foi concluída depois de 2 h em rt como indicado por HPLC. A continuação da reação além de 2 h conduziu a um aumento gradual na produção de um produto derivado de des-carboxilação. A mistura reacional foi dividida entre diclorometano e 1N de NaOH aq.. A camada aquosa foi acidificada em pH 2 com a adição gota a gota de HCl conc., em seguida lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir o produto como um sólido (1,81 g, 68% de rendimento). MS m/z: 321 (M+Na); tempo de retenção de LC: 3,64 min

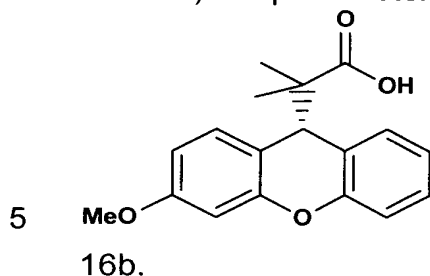
PREPARAÇÃO 16

O ácido carboxílico racêmico da Preparação 15 foi resolvido por HPLC quiral (Chiralpak DC, 1:1 etanol:metanol, 0,05% de TFA, isocrática) para fornecer os enantiômeros puros 16a, 16b.



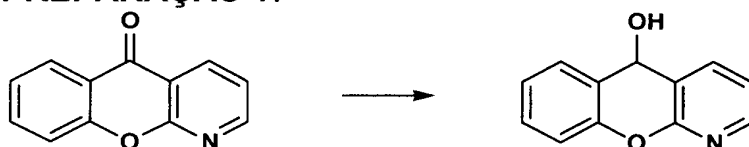
16a.

Primeiro eluir a partir de HPLC preparativa quiral. HPLC quiral analítica (Chiralpak DC, 4,6 x 250 mm, 1:1 etanol:metanol, isocrática, 0,5 mL/min) tempo de retenção = 6,41 min, >99,9% ee.



Segundo eluir a partir de HPLC preparativa quiral. HPLC quiral analítica (Chiralpak DC, 4,6 x 250 mm, 1:1 etanol:metanol, isocrática, 0,5 mL/min) tempo de retenção = 10,3 min, >99% ee. Análise cristalográfica por raios X do sal derivado de 16b e (R)(+)-alfa-metilbenzilamina mostrou 16b ser o enantiômero R.

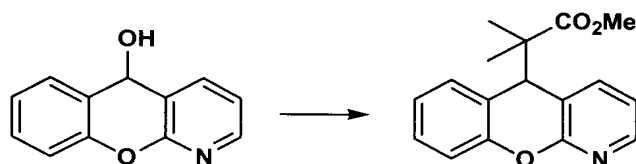
PREPARAÇÃO 17



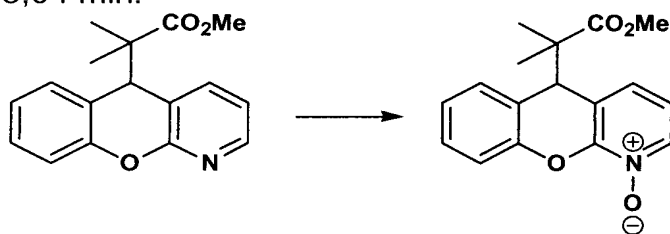
Etapa 1

15 Em uma suspensão de 1-azaxantona (adquiuotro J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8.) 8,5 g, 94 mmols) em MeOH (650 mL) a 0°C, foi adicionado boroidreto de sódio (4,26 g, 113 mmo) porção a porção durante 10 min. A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada 15 h. Análise por HPLC da mistura reacional indicou dois picos, um que cor-
 20 responde ao álcool, o outro que corresponde ao 9-metóxi-1-azaxanteno, que é gerado presumivelmente sob as condições de análise por LC. A solução amarela pálida foi em seguida concentrada até um terceiro volume e vertida em salmoura fria (500 mL). Esta mistura foi lavada com clorofórmio (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas, para produzir um sólido amarelado 17a (17,80 g, 95% de
 25 rendimento) que foi diretamente utilizado na próxima etapa sem outra purificação. MS (E+) m/z: 200 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,01 min., 2,46

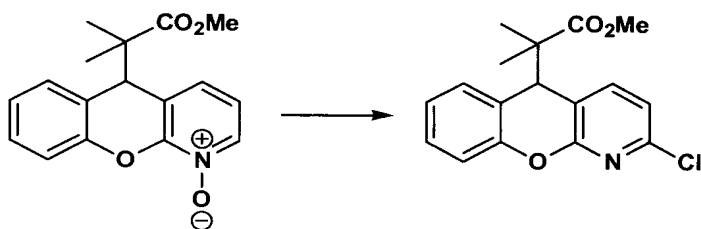
min.

**Etapa 2**

Em uma suspensão de 17a (17,80 g, 89 mmols) em diclorometano (475 mL) a 0°C, foi adicionado tetracloreto de titânio (1,0 M em diclorometano, 89 mL) gota a gota. A suspensão de cor castanha resultante agitada 10 min a 0°C (aagitação mecânica indicada) antes de adicionar (1-metóxi-2-metilprop-1-enilóxi)trimetilsilano (36 mL, 173 mmols) à mistura gota a gota. A solução homogênea escura resultante foi permitida agitar 1 h a 0°C, em seguida extinguida com a adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado, produzindo evolução de gás e formação de um precipitado branco. A mistura foi filtrada em celite, e a camada orgânica resultante do filtrado separada, secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir um sólido (17b) (22,3 g, 89% de rendimento) que foi diretamente utilizado na próxima etapa sem outra purificação. MS (E+) m/z: 284 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,04 min.

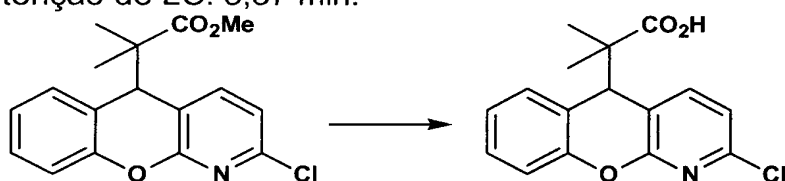
**Etapa 3**

Em uma solução de 17b (21,2 g, 74,9 mmols) em diclorometano em temperatura ambiente, foi adicionado mCPBA (contendo 30% de ácido m-clorobenzóico) (53 g). Depois de 2 h, a mistura reacional foi lavada sequencialmente com 10% de sulfito de sódio aquoso (500 mL), 1N de NaOH aquoso (200 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada para fornecer o composto título (17c) como um sólido amorfo (21,63 g, 97% de rendimento) que foi diretamente utilizado na próxima etapa sem outra purificação. MS (E+) m/z: 300 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,25 min.



Etapa 4

Uma solução de 17c (21,15 g, 71,0 mmols) em oxicloreto fosforoso (150 mL), foi aquecida durante 30 min a 90°C. O solvente foi em seguida removido através de destilação de bulbo-para-bulbo a vácuo. O sólido residual foi dissolvido em diclorometano (250 mL) e transferido porção a porção para um béquer 1L contendo gelo (3/4 cheio). Carbonato de sódio sólido foi adicionado porção a porção com agitação vigorosa (gás evoluído) para a suspensão resultante até ter alcançado o pH 6. A emulsão resultante foi permitida repousar durante a noite em um funil separador. A camada orgânica foi removida, secada (sulfato de sódio) e concentrada, para produzir o sólido cru 17d 17,37g (77% de rendimento cru). Este sólido pode ser recristalizado em alta pureza a partir de metanol ou empregado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. MS (E+) m/z: 318 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,37 min.

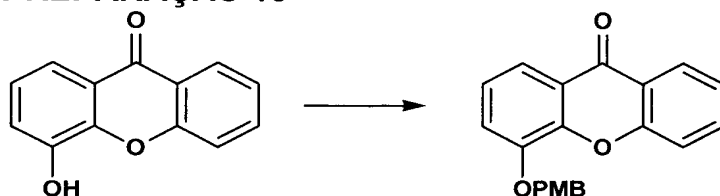


Etapa 5

Em uma solução de 17d (16,08 g, 50,7 mmols) em THF (240 mL) e metanol (400 mL), foi adicionada uma solução de KOH (28,46 g, 507 mmols) em água (320 mL). A solução resultante foi aquecida em refluxo (65°C) 10 h, em seguida concentrada sob pressão reduzida até aproximadamente 2/3 de volume. A solução resultante foi acidificada em pH 5 com a adição gota a gota de 12N de HCl, em seguida lavada com acetato de etila (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O ácido carboxílico cru (12,6 g), foi dissolvido em acetato de etila morno (600 mL) e tratado com benzilamina (9,2 mL, 48 mmol). A solução foi permitida gradualmente resfriar em temperatura ambi-

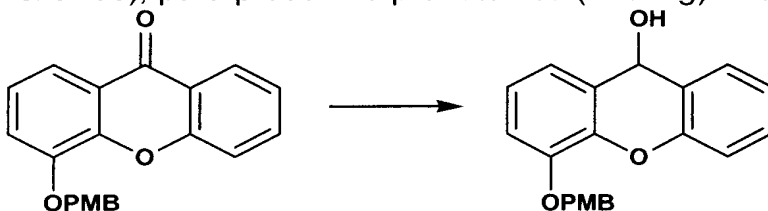
ente e permitida repousar durante 3 h. O precipitado foi coletado e lavado (éter dietílico), em seguida dividido entre acetato de etila (350 mL) e 1N de HCl aquoso (200 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio e concentrada para fornecer 17e como um sólido (8,53 g, 43% de rendimento durante duas etapas). MS (E+) m/z: 304 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,19 min.

PREPARAÇÃO 18



Etapa 1

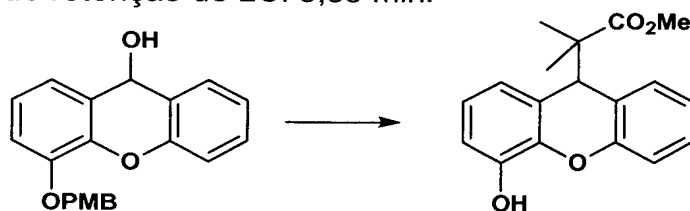
Em uma solução de 4-hidróxi-9H-9-xantenona (Maybridge) (512 mg, 2,42 mmols) e cloreto de 4-metoxibenzila (0,393 mL, 2,90 mmols) em DMF (15 mL), foi adicionado hidreto de sódio (60% em p em óleo mineral, 145 mg, 3,63 mmols), produzindo uma cor vermelha escura e evolução de gás. Depois de 3 h em temperatura ambiente, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e 1N de HCl aquoso. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo cru foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 30% de acetona em hexanos), para produzir o produto 18a (420 mg). MS (E+) m/z: 333 (M+H).



Etapa 2

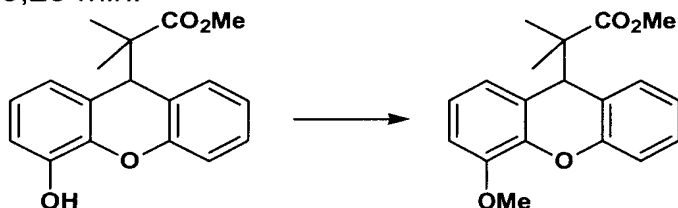
Uma solução de 18a (197 mg, 0,59 mmol) em THF (6 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi tratada com hidreto de alumínio de lítio (1,0M em éter dietílico, 0,59 mL). Depois de 30 min a 0°C, água (aprox. 2 mL), foi adicionada gota a gota à mistura. Depois de agitar durante 5 min a 0°C, a mistura foi filtrada em uma almofada de Celite e sulfato de sódio, em seguida concen-

trada, para produzir o 18b (183 mg, 93%). MS (E+) m/z: 317 (M-OH); tempo de retenção de LC: 3,88 min.



Etapa 3

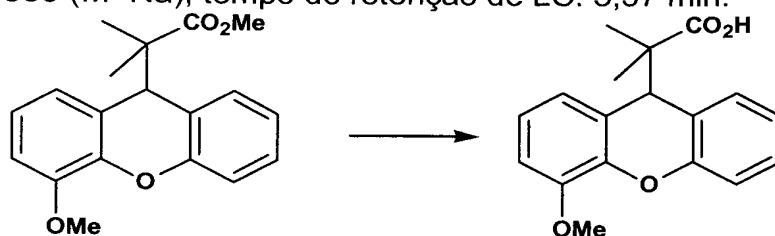
5 Em uma solução de 18b (181 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (5 mL) a 0°C, foi adicionado tetracloreto de titânio (1,0M em diclorometano, 0,54 mL) gota a gota, para produzir uma solução vermelha escura, intensa que ficou opaca durante o curso de 10 min a 0°C. (1-metóxi-2-metilprop-1-enilóxi)trimetilsilano (0,219 mL, 1,08 mmol), foi em seguida adicionado gota a gota, produzindo uma solução vermelha clara, transparente. Depois de 20 min a 0°C, a reação foi extinguida com a adição de água (1 mL), tornando a mistura incolor, com a formação de um precipitado. A mistura foi filtrada em celite. A camada orgânica foi separada e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 10 - 20% de acetato de etila em hexanos), para produzir o produto 18c como a terceira fração em eluição (110 mg, 68%). MS (E-) m/z: 297 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,29 min.



20 Etapa 4

Uma mistura de 18c (32 mg, 0,11 mmol), iodeto de metila (0,014 mL, 0,22 mmol) e carbonato de cézio (42 mg, 0,13 mmol) em DMF (1 mL), foi aquecida a 60°C durante 6 h. A mistura reacional foi em seguida dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada. O intermediário 18d (28 mg,

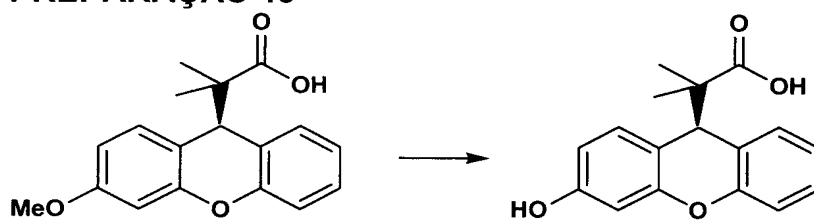
82%) foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. MS (ES+) m/z: 335 (M+Na); tempo de retenção de LC: 3,57 min.



Etapa 5

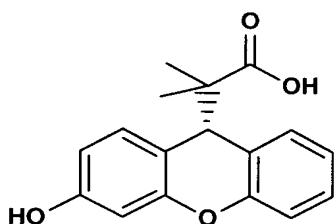
5 O intermediário 18e foi obtido a partir de 18d, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título de 17e a partir de 17d. MS (ES-) m/z: 297 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,29 min.

PREPARAÇÃO 19



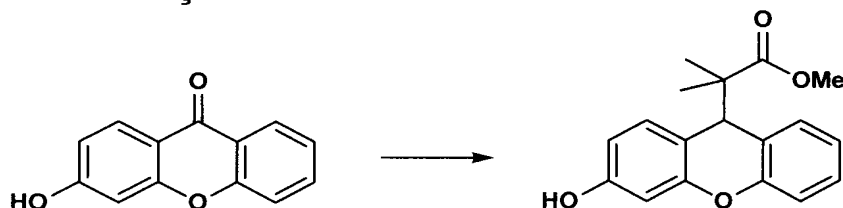
10 O produto da Preparação 16a (600 mg, 2,01 mmols), foi dividido uniformemente em 3 vasos reacionais de microondas. Em cada vaso reacional foram adicionados 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL), 2-aminotiofenol (92 mg, 0,74 mmol) e carbonato de potássio (102 mg, 0,74 mmol). Cada mistura foi aquecida por microondas a 205°C durante 1,5 h. As misturas reacionais foram combinadas e divididas entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi extraída com 1N de hidróxido de sódio aquoso. As camadas aquosas combinadas foram acidificadas aproximadamente em pH 2,0, em seguida extraídas com acetato de etila (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1N de HCl aquoso, em seguida secadas em sulfato de sódio e concentradas. A purificação do resíduo por HPLC preparativa forneceu o produto como um sólido amorfo (400 mg, 70%). MS (ES-) m/z: 283 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,16 min.

PREPARAÇÃO 20



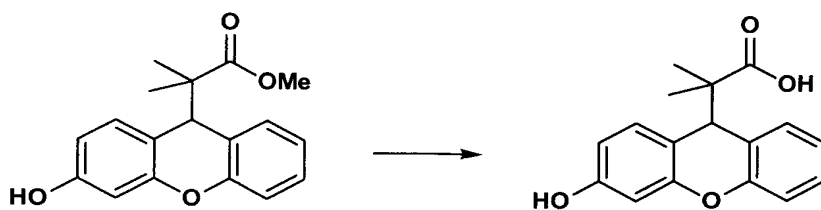
O composto título foi preparado a partir do produto da Preparação 16b seguindo o procedimento descrito acima para a preparação do composto título da Preparação 19. MS (ES-) m/z: 283 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,16 min.

PREPARAÇÃO 21

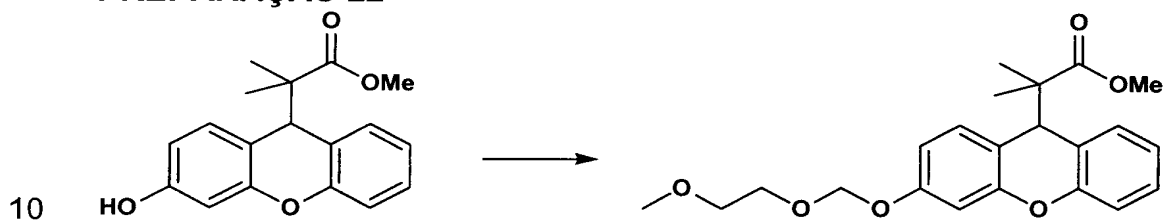


Etapa 1

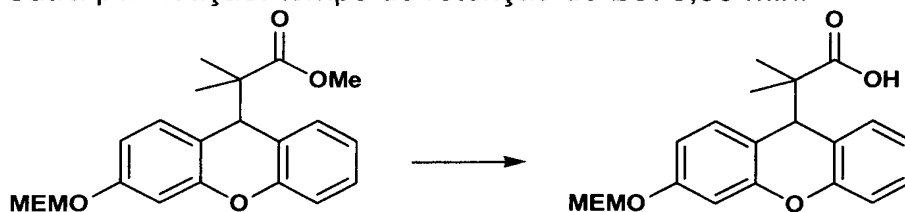
Em uma suspensão de 3-hidróxi-9-H-xantenona ("ligador de Sieber") (1,0 g, 4,72 mmols) em diclorometano (10 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado eterato de trifluoreto de boro (1,8 mL, 14,15 mmols) gota a gota durante 10 min. Depois de agitar 10 min a 0°C, 1-metóxi-2-metilprop-1-enilóxi)trimetilsilano (2,88 mL, 14,15 mmols), foi adicionado gota a gota à suspensão, produzindo uma solução marrom escura transparente durante a adição, que foi agitada outras 2 h a 0°C. Outra porção de eterato de trifluoreto de boro (1,8 mL, 14,15 mmols), foi em seguida adicionada à mistura reacional, seguida por trietilsilano (2,26 mL, 14,15 mmols). A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente lentamente e agitada 15 h. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à mistura reacional, que foi em seguida extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com outra porção de bicarbonato de sódio saturado, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada. O material cru foi purificado passando-se por uma coluna curta de sílica gel (30 - 50% de acetato de etila em hexanos), para produzir o produto 21a (1,2g, 85% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ES-) m/z: 297 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,42 min.

**Etapa 2**

Uma suspensão de 21a (133 mg, 0,45 mmol) em metanol (1 mL), água (2 mL), DMSO (1 mL) e 4N de KOH aquoso (1,13 mL), foi aquecida a 100°C durante 3 h. A mistura reacional foi em seguida dividida entre acetato de etila e 1N de HCl. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir o produto 21b (124 mg, 97% de rendimento). tempo de retenção de LC: 3,15 min.

PREPARAÇÃO 22**Etapa 1**

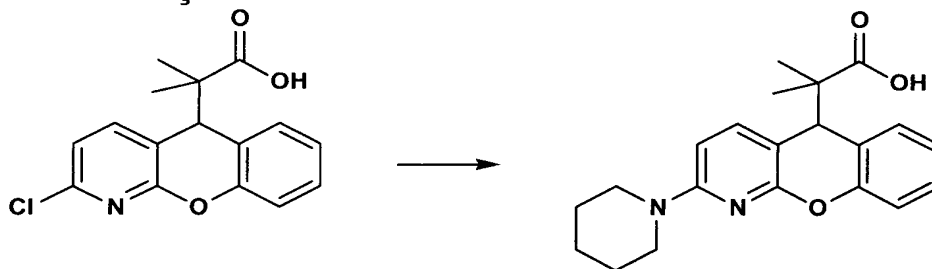
Em uma solução de 21a (490 mg, 1,64 mmol) em THF (15 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de 2-metoxietoximetila (MEM) (0,282 mL, 2,47 mmols), seguido por hidreto de sódio (60% em p/p em óleo mineral, 85 mg). Depois de 1,3 h, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e 1N de HCl. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir 667 mg (aproximadamente 99%) do produto cru 22a como um óleo que foi empregado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. tempo de retenção de LC: 3,83 min.

**Etapa 2**

Uma mistura de cru 22a (aproximadamente 1,64 mmol) em me-

tanol (4 mL), DMSO (3,5 mL) e 4N de KOH (4,1 mL), foi agitada a 100°C durante 3 h, em seguida dividida entre acetato de etila e 1N de HCl. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada. Cromatografia de coluna *flash* (sílica, 50 - 60% de acetato de etila em hexanos) produziu o produto 22b (428 mg, 70% durante duas Etapas) como um óleo amarelo pálido. tempo de retenção de LC: 3,61 min.

PREPARAÇÃO 23

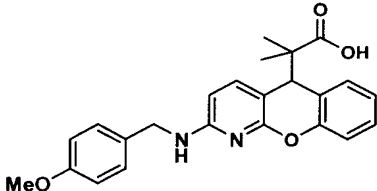
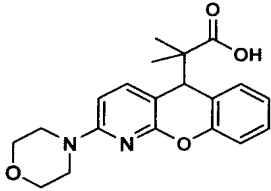
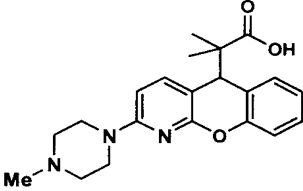
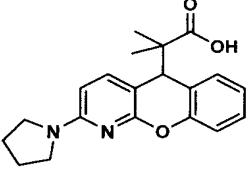
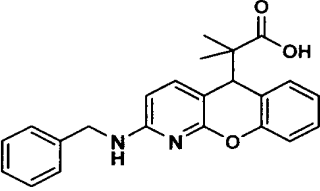


Uma solução do produto da Preparação 17e (1,0g, 3,30 mmol) em piperidina (15 mL) em um tubo selado, foi aquecida a 150°C durante 4 h. A maior parte da piperidina foi em seguida removida em vácuo para obter um sólido que foi suspenso em uma solução 1:1 de éter dietílico em hexanos. Esta suspensão foi lavada com uma solução de hidróxido de sódio de 1N. A camada aquosa foi lavada duas vezes com éter dietílico 1:1 em hexanos, em seguida acidificada em pH 3,0 com a adição gota a gota de HCl concentrado e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi lavada duas vezes com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas, para produzir um sólido amarelo (1,10 g, 95% de rendimento). MS (ES+) m/z: 353 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,71 min.

PREPARAÇÕES 24 A 29

Os seguintes compostos foram preparados da mesma maneira como o produto da Preparação 23.

Preparação N°	Estrutura
24	

Preparação Nº	Estrutura
25	
26	
27	
28	
29	

PREPARAÇÃO 30

O produto da Preparação 17 (17e), foi resolvido em enantiômeros puros através de cromatografia de fluido super-crítica quiral (SFC).

5 Condições Preparativas A:

Coluna: Chiralcel OJ 250 X 30 mm ID; 10 µm

Temperatura: Ambiente

Fase Móvel: CO₂ / MeOH/TFA = 85:15:0,1

Taxa de fluxo: 65 mL/min

10 Volume de injeção: 1,2 mL

Deteção por UV: 220 nm

Condições Preparativas B:

Coluna: Chiralpak DC-H (3 x25 cm, 5µm)

Pressão de BPR: 100 bar

Temperatura: 35°C

Fase Móvel: CO₂/MeOH = 88:12

5 Taxa de fluxo: 150 mL/min

Detecção por UV: 220 nm

Programa de injeção: Injeção Sobreposta (4,20 min/por ciclo)

Volume de injeção: 2,20 mL

Preparação da Amostra: 20.000 mg/450 mL de MeOH = 46,7 mg/mL

10 **Condições Analíticas:**

Coluna: Chiralpak OJ 250 X 4,6 mm ID; 10 µm

Temperatura: Ambiente

Fase Móvel: Hex/IPA/TFA = 80:20:0,1

Taxa de fluxo: 1,0 mL/min

15 Volume de injeção: 3~15 µl

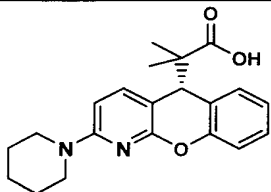
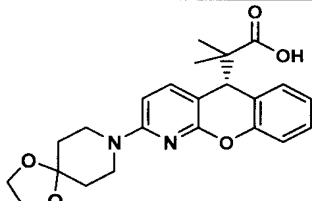
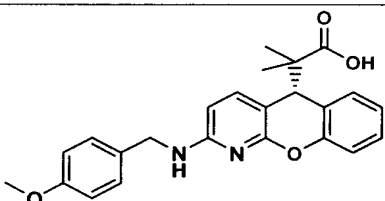
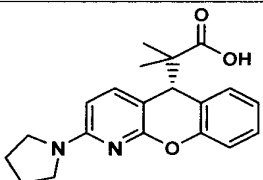
Detecção por UV: 290 nm

Tempo de retenção (min): RT₁: 5,349 RT₂: 8,231

O primeiro pico para eluir sob as condições preparativa (SFC) (Condições Preparativas A) descrito acima, da mesma forma eluiu primeiro sob as condições de LC quirais analíticas acima mencionadas. Uma amostra do material da primeira eluição (30a), foi co-cristalizada com (R)-(+)-alfa-metilbenzilamina. Uma determinação de estrutura de cristal de raios X do material cristalino desse modo obtido, mostrou 30a ser do 'R' absoluto. O enantiômero da segunda eluição (30b) de "Condições Preparativas A" foi desse modo deduzido ser da estereoquímica de 'S' absoluto. As condições de separação por SFC para 17e, também foram aperfeiçoadas como descrito acima ("Condições Preparativas B"), em cujo caso o enantiômero 'S' (30b) eluiu primeiro, ao mesmo tempo que o enantiômero 'R' (30a) eluiu em segundo lugar (confirmado por comparação de cromatografias de compostos homocirais obtidos de ambos os métodos preparativos (A e B) sob as condições analíticas descritas acima.

PREPARAÇÕES 31 A 34

Os seguintes compostos foram preparados a partir de 30a, da mesma maneira descrita acima para a preparação dos compostos título das Preparações 23 a 29.

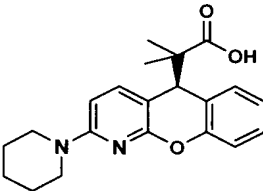
Preparação N°	Estrutura
31	
32	
33	
34	

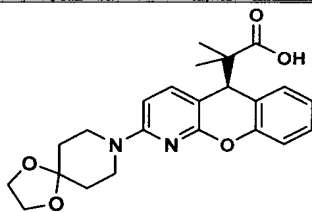
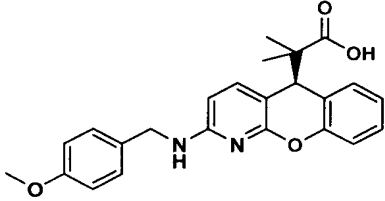
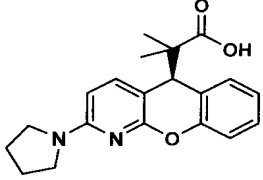
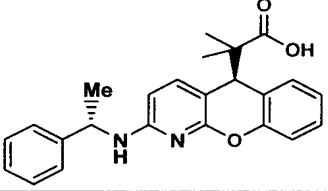
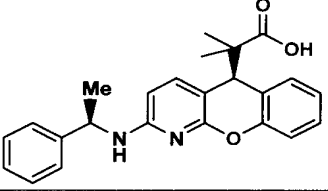
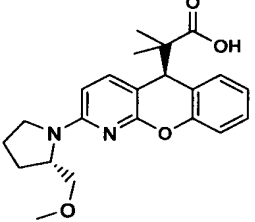
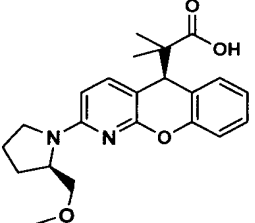
5

PREPARAÇÕES 35 A 47

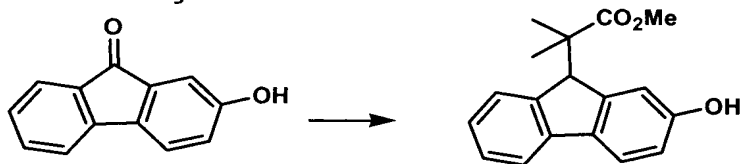
Os seguintes compostos foram preparados a partir de 30b, da mesma maneira descrita acima para a preparação dos compostos título das Preparações 23 a 29.

10

Preparação N°	Estrutura
35	

Preparação Nº	Estrutura
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

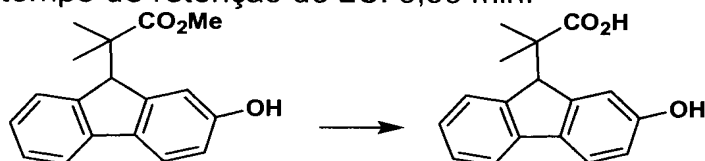
Preparação N°	Estrutura
43	
44	
45	
46	
47	

PREPARAÇÃO 48**Etapa 1**

5

Em uma suspensão de cor vermelho ferrugem de 2-hidroxifluorenona (303 mg, 1,54 mmol) em diclorometano a 0°C, foi adicionado eterato de trifluoreto de boro (0,392 mL, 3,09 mmols) gota a gota, produzindo uma suspensão castanha. Depois de 10 min a 0°C, 1-metóxi-2-

metilprop-1-enilóxi)trimetilsilano (0,627 mL, 3,09 mmols), foi adicionado gota a gota, produzindo uma solução castanha, clara. Depois de 80 min a 0°C, ácido trifluoroacético (1,1 mL), foi adicionado, seguido por trietilsilano (0,494 mL, 3,09 mmols). A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante a noite. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado lentamente à mistura reacional com agitação. A camada orgânica foi removida, secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir 48a (452 mg, 99%) como uma espuma. O material cru foi diretamente utilizado na próxima etapa sem outra purificação. MS (E+) m/z: 305 (M+Na); tempo de retenção de LC: 3,55 min.



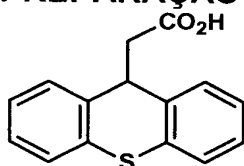
Etapa 2

O produto (48b), foi obtido da maneira descrita acima para a preparação de 22b. MS (E+) m/z: 286 (M+H₂O); MS (E-) m/z: 267 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,32 min.

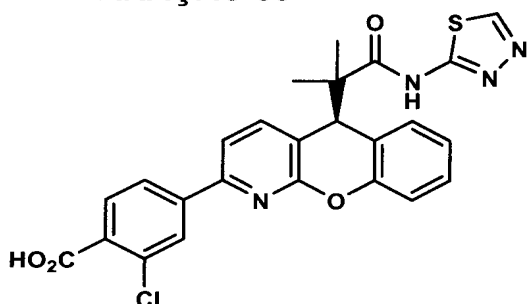
PREPARAÇÕES 49 A 51

Os seguintes compostos foram preparados da maneira descrita para a preparação do composto título da Preparação 10, substituindo tioxanten-9-ona com dibenzossuberona, 9-fluorenona ou 2-trifluorometilxanten-9-ona.

Preparação N°	Estrutura
49	
50	
51	

PREPARAÇÃO 52

- 5 O composto título foi preparado da maneira descrita acima para a preparação do composto título da Preparação 9, como descrito por Jones e outro (J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2843).

PREPARAÇÃO 53**Etapa 1**

- 10 Em uma soln. de ácido (S)-2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilpropanóico (30b, 10 g, 32,9 mmol) em acetonitrilo (200 ml), foi adicionada trietilamina (22,94 ml, 165 mmola), O-(7-AZABENZOTRIAZOL-1-IL)-N,N,N',N'-TETRAMETILURÔNIO PF6 (HATU) (16,27 g, 42,8 mmols) e 1,3,4-tiadiazol-2-amina (9,99 g, 99 mmols). A mistura resultada foi aquecida
- 15 a 80 °C durante 12 h. A mistura reacional foi em seguida concentrada em vácuo, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e 1N de HCl. A camada orgânica obtida foi lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, em seguida secada (Na₂SO₄) e concentrada, para produzir um sólido. O sólido foi dissolvido em EtOH (400 mL) com aquecimento suave. Adicionado 1N de HCl (~ 200 mL)
- 20 porção a porção. O sólido foi coletado e lavado com água, secado durante a noite em bomba a vácuo, para produzir 10 g (79%) de (S)-2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (53a). MS (E⁺) m/z: 387 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,12 min.

Etapa 2

- 25 Em uma soln. de (S)-2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-

metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (53a) (1 g, 2,58 mmols) em DMF (40 mL), foi adicionado ácido 4-borono-2-clorobenzóico (1,036 g, 5,17 mmols) (cru a partir de 68106-008) e Ortofosfato de Potássio (5,17 mL, 10,34 mmol). Borbulhado argônio durante 10 min. e em seguida tetracis-

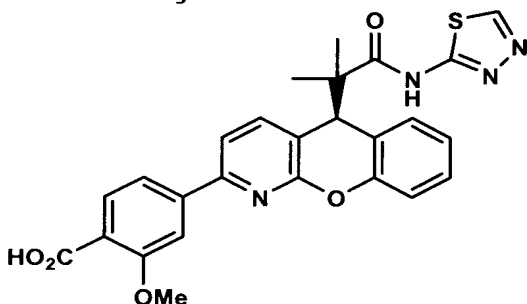
5 (trifenilfosfina) de paládio (0,209 g, 0,181 mmol), foi adicionado. Mantido o borbulhamento de argônio durante outros 5 min. O vaso reacional foi selado e aquecido a 90°C durante 4 h. Filtração, em seguida lavado com EtOAc. 1N de HCl foi adicionado em pH ~ 2,0, e em seguida extraído com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com base (1N de NaOH,

10 3x) e em seguida a soln básica foi acidificada em Ph ~ 2,0, extraída com EtOAc (3x), secada (Na₂SO₄), concentrada.

Repurificada pela mesma sequência acima, isto é, dissolvida em EtOAc, lavada com 1N de NaOH e em seguida acidificada em PH ~ 2,0, com EtOAc, secada (Na₂SO₄) e concentrada. MS (E+) m/z: 507 (M+H); tempo de

15 retenção de LC: 3,51 min.

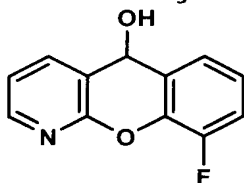
PREPARAÇÃO 54



O composto título foi preparado a partir do produto de 53a, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do composto título

20 da Preparação 53. MS (E+) m/z: 503,2 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,30 min.

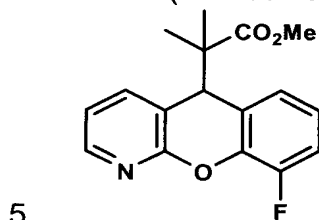
PREPARAÇÃO 55



Etapa 1

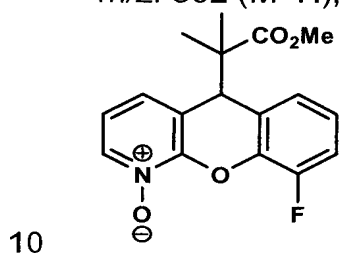
25 O composto título (55a), foi preparado a partir de 9-fluoro-5H-

cromeno[2,3-b]piridina-5-ona, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do composto título da Preparação 17a. 9-Fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridina-5-ona foi preparado seguindo o método de Villani e outro (J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8), substituindo fenol com 2-fluorofenol.



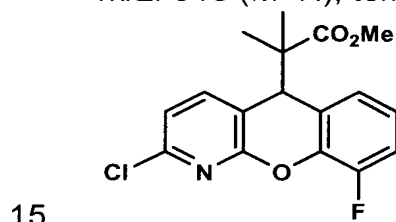
Etapa 2

O composto título (55b), foi preparado a partir de 55a, da mesma maneira descrita acima para a preparação de 17b a partir de 17a. MS (E+) m/z: 302 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,96 min.



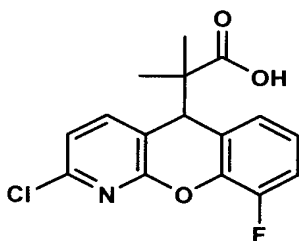
Etapa 3

O composto título (55c), foi preparado a partir de 55b, da mesma maneira descrita acima para a preparação de 17c a partir de 17b. MS (E+) m/z: 318 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,13 min.



Etapa 4

O composto título (55d), foi preparado a partir de 55c, da mesma maneira descrita acima para a preparação de 17d a partir de 17c. MS (E+) m/z: 336 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,26 min.



Etapa 5

O composto título (55e), foi preparado a partir de 55d, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do composto título da Preparação 17e a partir de 17d. MS (E+) m/z: 322 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,11 min.

PREPARAÇÃO 56

O produto da Preparação 55 (55e), foi resolvido em enantiômeros puros (56a e 56b) através de cromatografia de fluido super-crítica quiral (SFC).

Condições Preparativas:

Coluna Preparativas: Chiralcel OJ-H (3(25cm, 5µm)

Pressão de BPR: 100 bar

Temperatura: 35°C

15 Taxa de fluxo: 70 mL/min

Fase móvel: CO₂ / [IPA:ACN 1:1 p 0,1%TFA] (90/10)

Comprimento de onda do detector: 212 nm

Programa de separação: injeção de Sequência

Injeção: 0,25 mL / (100,0 mg/mL) com tempo de ciclo de 7,5 minutos

20 Preparação da amostra: 2 g / 20 mL de ACN/MeOH (1:1 v/v)

Condições analíticas:

Coluna analítica: Chiralcel OJ-H (0,46(25cm, 5µm)

Pressão de BPR: 100 bar

Temperatura: 35°C

25 Taxa de fluxo: 2,0 mL/min

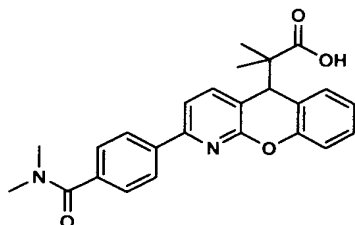
Fase móvel: CO₂ / [IPA:ACN 1:1 p 0,1%TFA] (90/10)

Comprimento de onda do detector: 212 nm

Tempo de retenção (min): RT₁: 7,43 RT₂: 8,81

O primeiro composto a eluir sob as condições preparativas (56a) da mesma forma eluído com tempo de retenção precoce sob as condições analíticas descritas acima.

PREPARAÇÃO 57



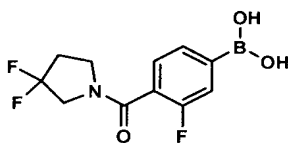
5

Uma solução de DMF (50 mL) de 17e (10367, página 107, Preparação 17) (1,45 g, 4,77 mmols), ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilborônico (Combi-Blocks Inc., 1,35 g, 1,5 eq), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,67 g, 0,12 eq) e uma solução de 2 M de K_3PO_4 (12 mL, 5 eq) foi desgaseificada por ciclo de reenchimento de vácuo- N_2 duas vezes, em seguida aquecida a 100°C sob N_2 durante 5 h. Depois de resfriar em temperatura ambiente, o material cru foi vertido em 1 N de HCl e extraído com acetato de etila. A fase de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, secada em MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado, para produzir o produto esperado como um cristal acicular branco (1,59 g, 80% de rendimento). MS (ES+) m/z: 417 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,79 min (Método D de HPLC Analítico).

10

15

PREPARAÇÃO 58



20

25

Uma solução de DMF (6 mL) de ácido 4-borono-2-fluorobenzóico (Combi-Bocks Inc., 1 g, 5,44 mmols), sal de cloridrato de 3,3-difluoropirrolidina (Matrix Scientific, 1 g, 1,3 eq), DIPEA (2,85 mL, 3 eq) e HATU (2,163 g, 1 eq), foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. O material cru foi vertido em 1 N de HCl (16 mL) e extraído com acetato de etila (40 mL). A fase aquosa foi neutralizada em pH 7 com NaOH sólido, em seguida K_2CO_3 , e extraída com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram secados em MgSO_4 e concentrados, para produzir

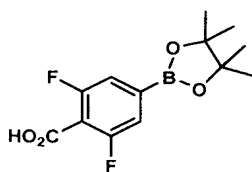
um óleo marrom espesso. Depois da adição de volume aproximadamente igual de água, cristais aciculares brancos precipitaram lentamente. O sólido foi coletado por filtração e lavado com pequena quantidade de éter, para produzir o produto esperado (0,7811 g). O filtrado foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (utilizando cromatografias líquidas de Shimadzu 10A e coluna de S10 30 x 250 mm Waters Sunfire), para produzir 0,5632 g adicional do produto esperado. Rendimento total foi 1,3443 g (91%). MS (ES+) m/z: 274 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,68 min (Método D de HPLC Analítico).

10 PREPARAÇÕES 59 A 63

Utilizando o procedimento análogo à Preparação 58, os seguintes intermediários foram preparados por acoplamentos entre aminas comercialmente disponíveis e ácidos borônicos.

Preparação N°	Estrutura
59	
60	
61	
62	
63	

PREPARAÇÃO 64

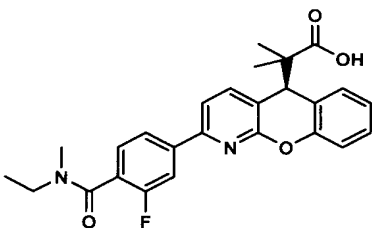
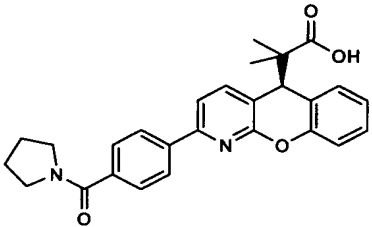
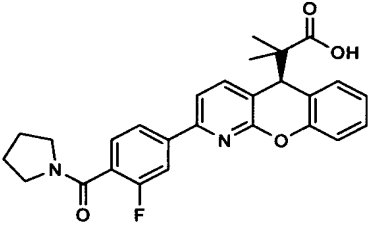
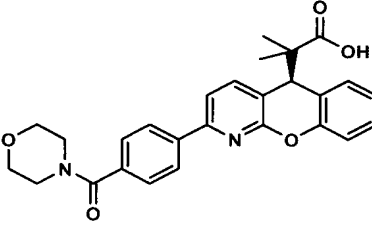
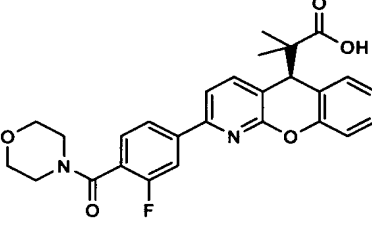
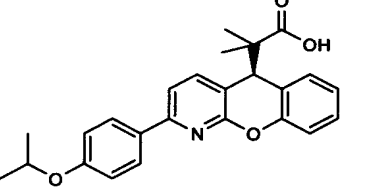


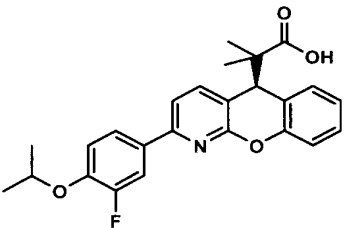
Uma solução de dioxano (16,5 mL) de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzóico (0,4 g, 1,6 mmols), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,5 g, 2,0 mmols), PdCl₂(dppf) (0,12 g, 0,17 mmol) e acetato de potássio (0,49 g, 4,9 mmol), foi colocada em um frascote selado e degaseificada por ciclo de reenchimento de vácuo-N₂ duas vezes. A mistura foi aquecida a 80 °C durante 21 h, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de um leito curto de sílica gel. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna *flash* (cartucho de sílica gel de 12 g ISCO, 20-100% de acetato de etila-hexanos), para produzir o produto esperado como um óleo marrom (0,11 g, 19%). MS (ES-) m/z: 283 (M-H); tempo de retenção de LC: 1,48 min (Método D de HPLC Analítico).

PREPARAÇÕES 65 A 73

Seguindo o procedimento análogo à Preparação 57, os seguintes intermediários foram preparados por acoplamentos de Suzuki entre ácidos borônicos (comercialmente disponíveis ou preparados nas preparações 58-63 e 30b).

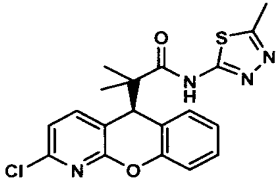
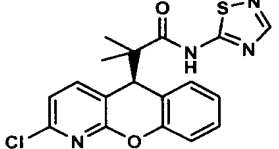
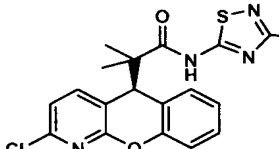
Preparação N°	Estrutura
65	
66	

Preparação N°	Estrutura
67	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cc(F)ccc1-c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2C(C)(C)C(=O)O</chem>
68	 <chem>C1CCCN1C(=O)c1ccc(cc1)-c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2C(C)(C)C(=O)O</chem>
69	 <chem>C1CCCN1C(=O)c1cc(F)ccc1-c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2C(C)(C)C(=O)O</chem>
70	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)c1ccc(cc1)-c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2C(C)(C)C(=O)O</chem>
71	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)c1cc(F)ccc1-c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2C(C)(C)C(=O)O</chem>
72	 <chem>CC(C)Oc1ccc(cc1)-c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2C(C)(C)C(=O)O</chem>

Preparação N°	Estrutura
73	

PREPARAÇÕES 74 A 76

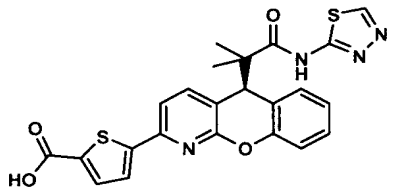
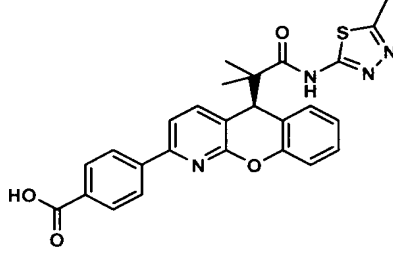
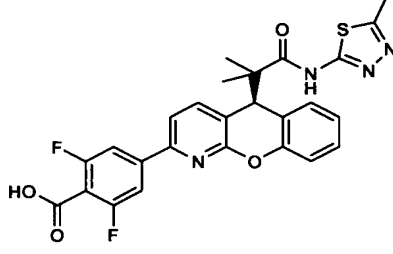
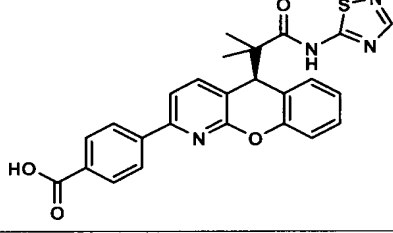
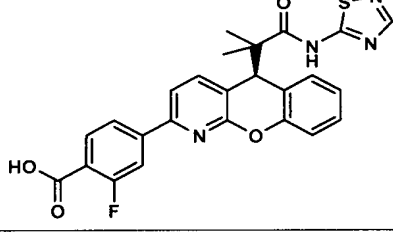
Seguindo os procedimentos análogos ao produto da primeira etapa da Preparação 53 (53a), os seguintes intermediários foram preparados por reação entre aminoazóis comercialmente disponíveis e o enantiômero 'S' da Preparação (30b).

Preparação N°	Estrutura
74	
75	
76	

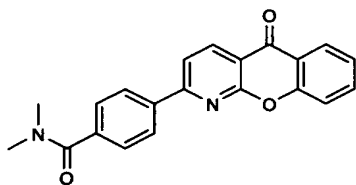
PREPARAÇÕES 77 A 81

Seguindo os procedimentos análogos à Preparação 57, os seguintes intermediários foram preparados por acoplamentos de Suzuki entre ácidos borônicos (comercialmente disponíveis ou preparados nas Preparações 58 a 64) e intermediários das Preparações 53a, 58 a 64.

Preparação N°	Estrutura
---------------	-----------

Preparação N°	Estrutura
77	
78	
79	
80	
81	

PREPARAÇÃO 82



Etapa 1

5

Uma mistura de ácido 4-acetilbenzóico (10,0 g, 60,9 mmols),

solução aquosa a 40% de dimetilamina (8,24 g, 73,1 mmols), EDC (14,0 g, 73,1 mmols), HOBT (11,2 g, 73,1 mmols) e DIEA (21,3 mL, 122 mmols) em CH₃CN (150 mL), agitada em temperatura ambiente durante 15 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (600 mL), lavado com água (2x80 mL), salmoura (80 mL), secado (MgSO₄) e concentrado, para fornecer 4-acetil-N,N-dimetilbenzamida (9,80 g, 84%). MS (E+) m/z: 191 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 0,88 min (Método F de HPLC Analítico).

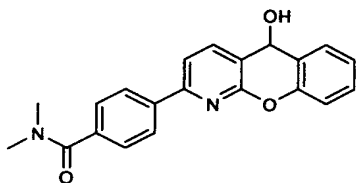
Etapa 2

Uma mistura de 4-acetil-N,N-dimetilbenzamida (9,80 g, 51,2 mmols) e dimetil acetal de DMF (60 mL), aquecida em refluxo durante 15 h, resfriada em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila, para produzir (E)-4-(3-(dimetilamino)acrilóil)-N,N-dimetilbenzamida como um sólido marrom (8,80 g, 70%). MS (E+) m/z: 247 (M+H).

Etapa 3

Uma mistura de (E)-4-(3-(dimetilamino)acrilóil)-N,N-dimetilbenzamida (4,0 g, 16,3 mmols), 3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (3,44 g, 21,1 mmols) e ácido acético (4,65 mL, 81,0 mmols) em DMF (40 mL), aquecida a 120 °C. Depois de 48 h a 120 °C, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (600 mL), lavada com NaHCO₃ saturado (80 mL), água (80 mL) e salmoura (80 mL), secada (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi tratado com MeOH e filtrado para fornecer o produto esperado como sólido marrom (2,70 g, 48%). MS (E+) m/z: 345 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 1,67 min (Método F de HPLC Analítico).

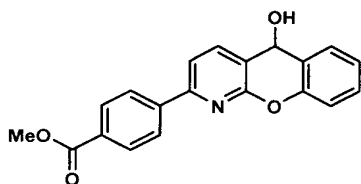
PREPARAÇÃO 83



Boroidreto de sódio (1,48 g, 39,2 mmols), adicionado a uma solução do produto da Preparação 82 (2,70 g, 7,84 mmols) em MeOH (160 mL)

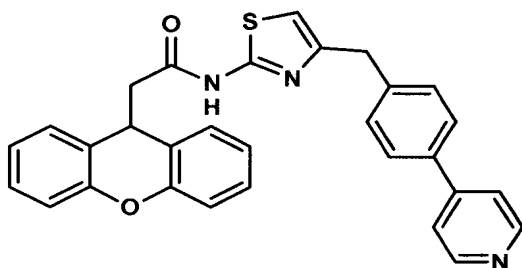
e diclorometano (40 mL) a 0°C. Depois de 2 h a esta temperatura, a mistura foi extinguida com NaHCO₃ saturado (40 mL). Os solventes orgânicos foram evaporados em vácuo. O resíduo aquoso foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (30 mL), salmoura (30 mL), secados (MgSO₄) e concentrados, para fornecer o produto esperado (1,80 g, 66%). MS (ES+) m/z: 347 (M+H).

PREPARAÇÃO 84



Seguindo o procedimento das Etapas 2 e 3 da Preparação 82 e Preparação 83, o composto título foi preparado a partir de 4-acetilbenzoato de metila. MS (ES+) m/z: 334 (M+H).

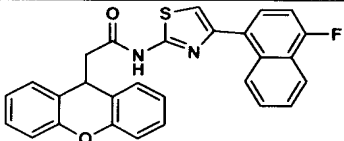
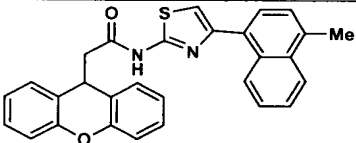
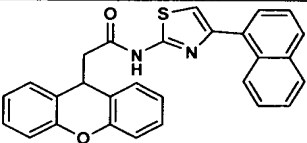
EXEMPLO 1



Em uma solução do produto da Preparação 9 (34 mg, 0,14 mmol) em DMF (1,2 mL), foi sequencialmente adicionada trietilamina (0,049 mL, 0,35 mmol), HOAt (23 mg, 0,17 mmol), EDC (33 mg, 0,17 mmol), e o produto da Preparação 4 (42 mg, 0,16 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 85°C durante 16h, filtrada através de um filtro com ponta de seringa de 0,45 microns e purificada por HPLC preparativa. O produto (30 mg, Y = 35%), foi obtido como um sólido branco, sal de TFA. MS (E+) m/z: 490 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,24 min.

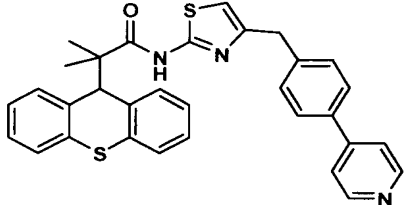
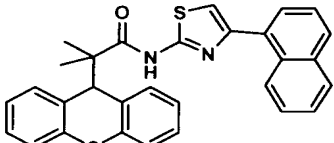
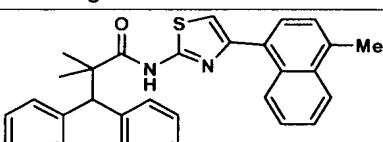
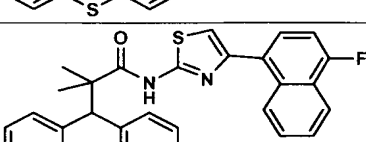
EXEMPLOS 2 A 4

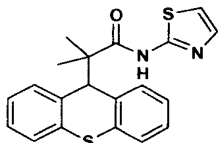
Os seguintes Exemplos 2 a 4 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 1, utilizando aminas das Preparações 1 a 3.

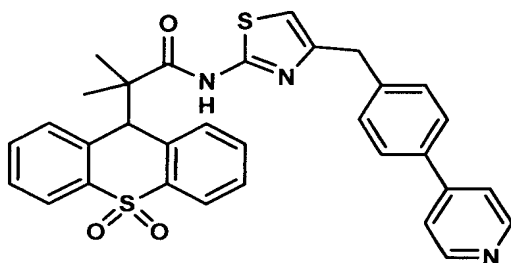
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
2		3,872	467
3		3,935	463
4		3,785	449,00

EXEMPLOS 5 A 9

- Os seguintes Exemplos 5 a 9 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 1, utilizando o produto de ácido carboxílico da Preparação 10 e aminas das Preparações 1 a 4 e 2-aminotiazol.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
5		3,48	534
6		3,25	493
7		3,88	507
8		3,37	511

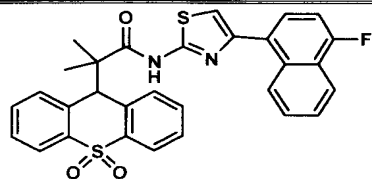
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
9		3,87	365

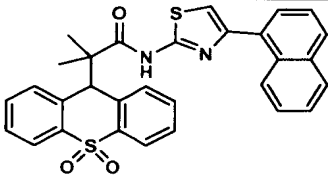
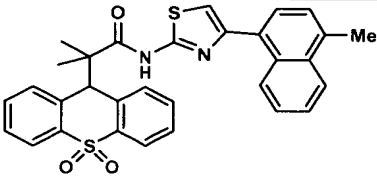
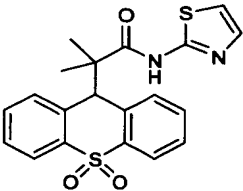
EXEMPLO 10

Em uma solução do produto da Preparação 11 (90 mg, 0,29 mmol) em acetonitrilo (4 mL), foram adicionados HOAt (46 mg, 0,34 mmol) e EDC (66 mg, 0,34 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida tratada com trietilamina (0,1 mL), e o produto da Preparação 4 (84 mg, 0,31 mmol), e aquecida em um vaso de pressão selado a 140°C durante 1,5 h. A solução foi em seguida concentrada e purificada por HPLC. O produto desse modo obtido foi liofilizado a partir de água/acetonitrilo, para produzir o composto título (45 mg) como um sal de TFA sólido branco. MS (E⁺) m/z: 566 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,89 min.

EXEMPLOS 11 A 14

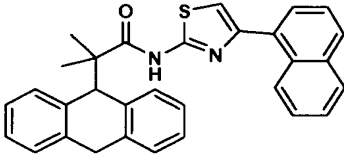
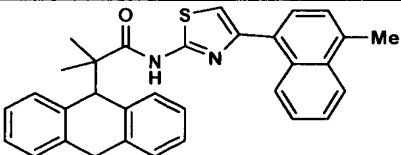
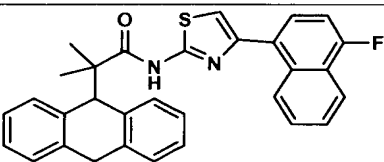
Os seguintes Exemplos 11 a 14 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando aminas das Preparações 1 a 3 ou 2-aminotiazol.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
11		3,592	543

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
12		3,512	525
13		3,68	539
14		3,04	399

EXEMPLOS 15 A 17

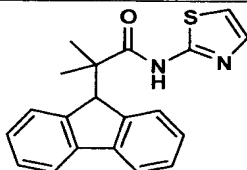
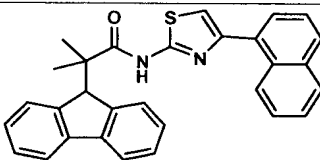
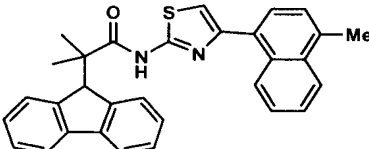
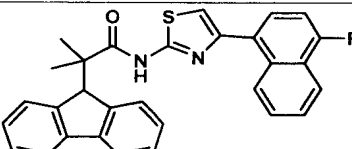
Os seguintes Exemplos 15 a 17 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10
5 utilizando o produto da Preparação 12 e aminas das Preparações 1 a 3.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
15		3,18	475
16		3,42	489
17		3,31	493

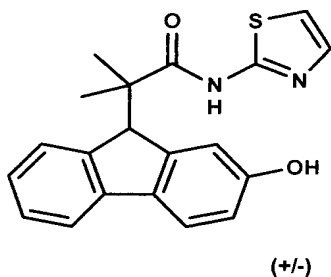
EXEMPLOS 18 A 21

Os seguintes Exemplos 18 a 21 foram preparados, da mesma
10 maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 18

utilizando o produto da Preparação 50 aminas das Preparações 1 a 3 ou 2-aminotiazol.

Exemplo Nº	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
18		4,11	335
19		3,18	461
20		3,41	475
21		3,30	479

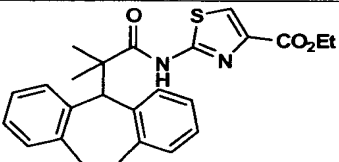
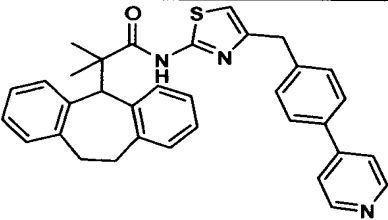
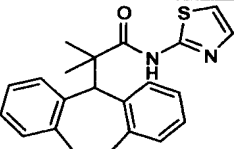
5 EXEMPLO 22



O composto título foi preparado da maneira descrita para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando o produto da Preparação 48b. MS (E⁺) m/z: 351 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,33 min.

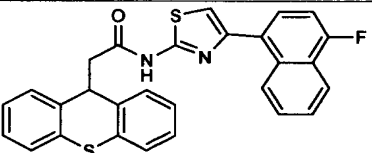
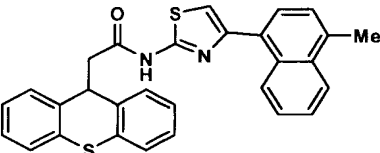
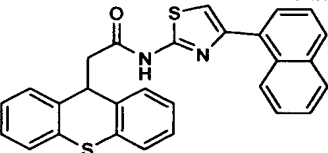
10 EXEMPLOS 23 A 25

Os seguintes Exemplos 23 a 25 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando o produto da Preparação 49 e a amina das Preparações 2 ou 4 ou 2-aminotiazol.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
23		4,213	435,16
24		3,527	530,16
25		3,937	363,25

EXEMPLOS 26 A 28

Os seguintes Exemplos 26 a 28 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando o produto da Preparação 52 e aminas das Preparações 1 a 3.

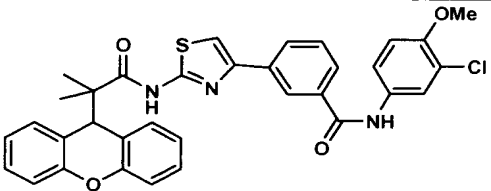
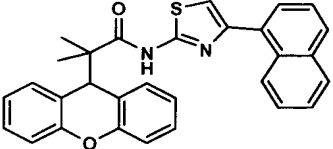
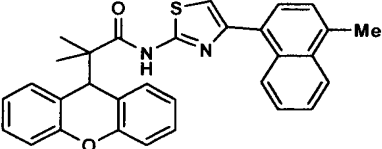
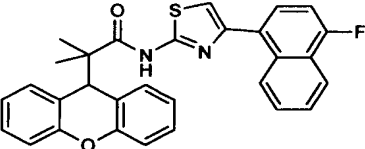
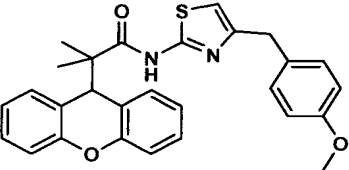
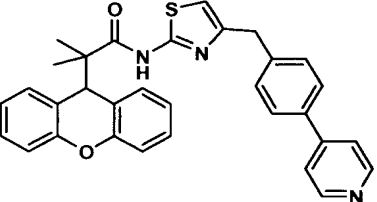
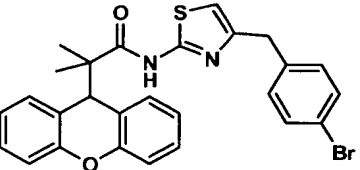
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
26		3,885	483
27		3,945	479
28		3,822	465

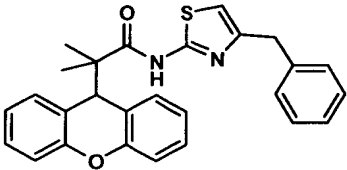
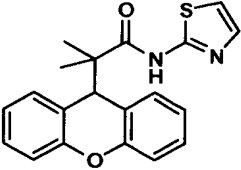
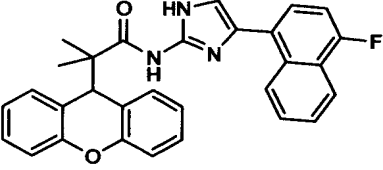
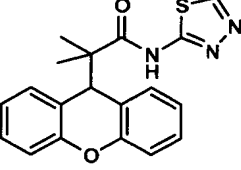
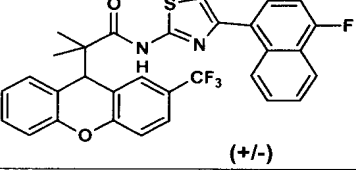
EXEMPLOS 29 A 40

Os seguintes Exemplos 29 a 40 foram preparados, da mesma

maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando os ácidos carboxílico da Preparação 13 ou Preparação 51 e as aminas comercialmente disponíveis ou aminas das Preparações 1 a 7, 4b ou 14.

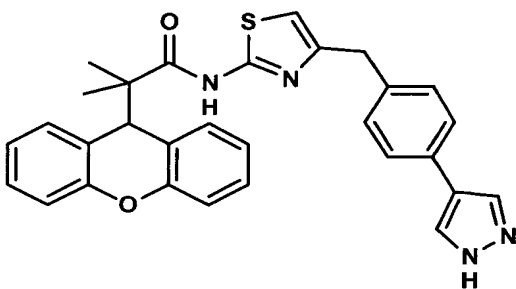
5

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
29		3,825	610,06
30		3,13	477
31		3,39	491
32		3,28	495
33		4,22	471
34		3,37	518
35		5,34	521

Exemplo Nº	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
36		4,44	441
37		4,14	351
38		3,87	478
39		3,53	*
40		4,65	563

* observado m/e 350 (eletrovaporização de íon negativo)

EXEMPLO 41

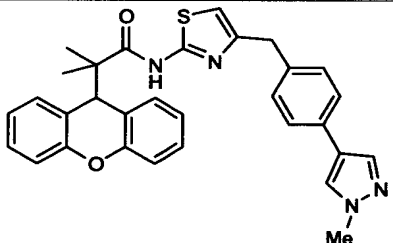
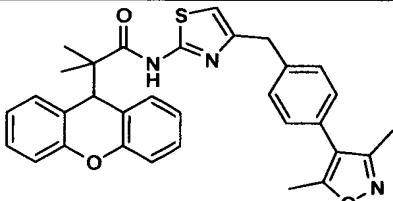


O composto título do Exemplo 35 (25 mg, 0,048 mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-2-[1H-pirazol-4-il]-1,3,2-dioxaborolano (19 mg, 0,098 mmol), dissolvido em DMF (2 mL) em um vaso reacional de microondas. Fosfato de potássio aquoso (2,0M, 0,1 mL), foi adicionado, e a mistura foi purgada com gás de nitrogênio durante 5 min. Tetracis (trifenilfosfina)paládio (21 mg, 0,018 mmol), foi em seguida adicionado à mistura que foi aquecida em um

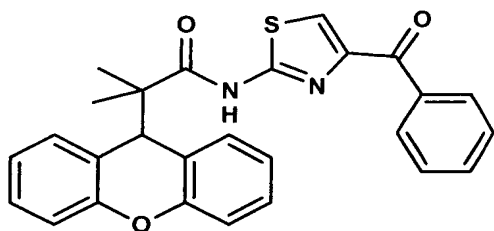
Reator de microondas de Smith a 150°C durante 30 min. A mistura reacional foi em seguida filtrada em Celite, lavando com acetato de etila. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água, e a camada orgânica removida, seca em sulfato de sódio e concentrada. A purificação do material cru por H-PLC preparativa forneceu o composto título (18 mg, 75% de rendimento). MS (E+) m/z: 507 (M+H); tempo de retenção de LC: 4,66 min.

EXEMPLOS 42 A 43

Os seguintes Exemplos 42 e 43 foram preparados da mesma maneira como o composto título do Exemplo 41 utilizando boronatos comercialmente disponíveis ou ácidos borônicos.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
42		4,80	521
43		4,68	536

EXEMPLO 44



(a) Em uma solução de 1-fenil-1,2-propanodiona comercialmente disponível (3,3 g, 27,3 mmols) em 30 mL, foi adicionada uma solução de bromo (34,7 g, 217 mmols) em 5 mL gota a gota de CHCl₃. A reação foi aquecida em refluxo durante 12 hr. A reação foi diluída com água e extraída 2 x CHCl₃. Os extratos de CHCl₃ foram secados em MgSO₄, filtrados e con-

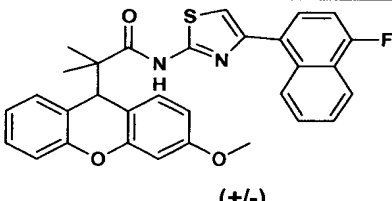
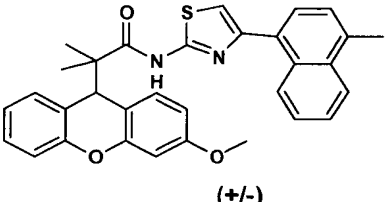
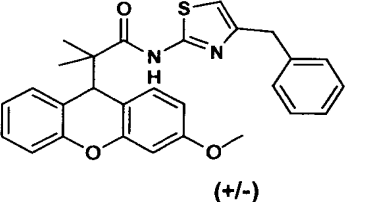
centrados por evaporador giratório, para produzir 5,0 g (100%) de um sólido escuro 45a. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,53 (dd, 2H), 4,4 (s, 2H).

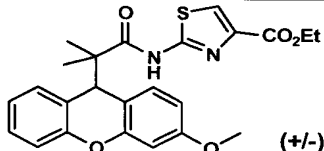
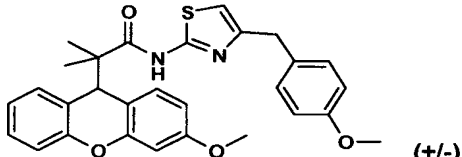
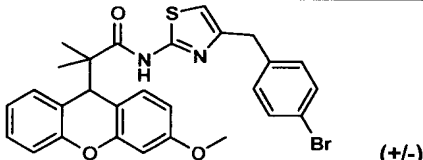
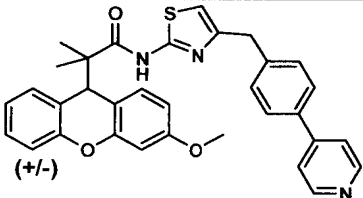
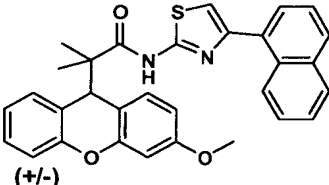
(b) Em uma solução de 45a (1,5 g, 6,6 mmols) em 25 mL de EtOH foi adicionada tiouréia (0,55 g, 7,2 mmols) toda de uma vez. A reação foi aquecida em refluxo durante 4 hr. A reação foi diluída com água e extraída 2 x EtOAc. Os extratos de EtOAc foram secados em MgSO_4 , filtrados e concentrados por evaporador giratório, para produzir 1,28 g (89%) de 46b. MS encontrado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 205$.

c) O composto título foi preparado, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando o ácido carboxílico da Preparação 12, e a amina de 45b. MS (E^+) m/z : 455 ($\text{M}+\text{H}$); tempo de retenção de LC: 4,79 min.

EXEMPLOS 45 A 52

Os seguintes Exemplos 45 a 52 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 10, utilizando o ácido carboxílico da Preparação 15 e as aminas comercialmente disponíveis ou aminas das Preparações 1 a 4, 7, 8 ou 4b.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
45	 (+/-)	4,57	525
46	 (+/-)	4,70	521
47	 (+/-)	4,25	472

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
48	 (+/-)	4,02	453
49	 (+/-)	4,22	501
50	 (+/-)	4,59	549, 551,
51	 (+/-)	3,60	548
52	 (+/-)	4,43	507

EXEMPLOS 53 A 56

Os seguintes Exemplos 53 a 56 foram preparados a partir do ácido carboxílico do enantiômero R da Preparação 16 e 2-amino tiazol ou 5 aminas das Preparações 8, 4 e 5, da mesma maneira como descrito para a preparação dos compostos título dos Exemplos 45 a 52.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
53		4,23	501

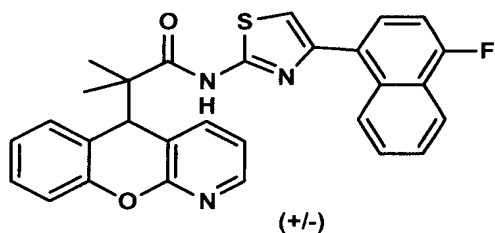
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
54		3,60	548
55		3,83	548,3
56		3,82	381

EXEMPLOS 57 A 62

Os seguintes Exemplos 57 a 62 foram preparados a partir do ácido carboxílico do enantiômero S da Preparação 16 e aminas das Preparações 4, 5 e 8 ou aminas comercialmente disponíveis, da mesma maneira como descrito para a preparação dos compostos título dos Exemplos 45 a 52.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
57		4,23	501
58		3,59	548

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
59		3,83	548
60		3,81	381
61		2,79	364
62		3,58	382

EXEMPLO 63**Etapas 1**

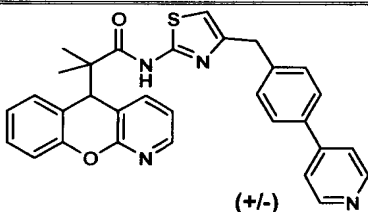
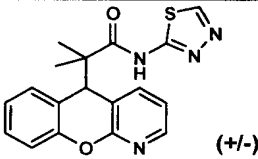
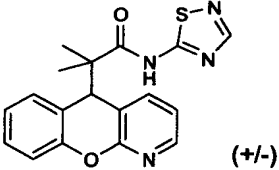
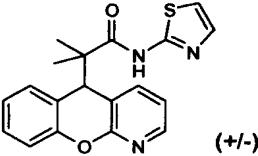
- 5 Em uma solução do produto da Preparação 17b (1,0 g, 3,72 mmols) em metanol (30 mL) e THF (15 mL), foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de potássio de 4N (9,3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80°C durante 16 h, em seguida acidificada em cerca de pH 2,0 com a adição gota a gota de HCl concentrada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica removida, secada em sulfato de sódio, em seguida concentrada, para produzir para o ácido carboxílico 65a como um sólido (990 mg, 99%). MS (E⁺) m/z: 270 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,84 min.
- 10

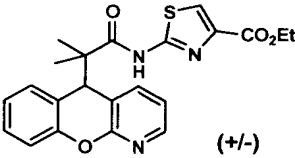
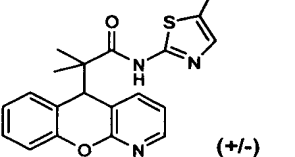
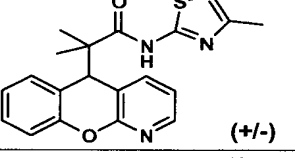
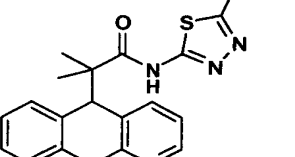
Etapa 2

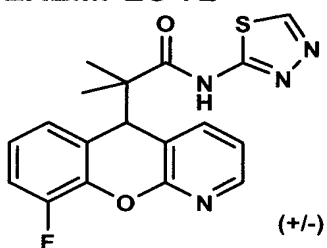
Uma mistura do produto da Etapa 1 (20 mg, 0,052 mmol), trietilamina (0,022 mL, 0,16 mmol), hidrato de HOBT (8,4 mg, 0,062 mmol) e EDC (12,0 mg, 0,062 mmol) em acetonitrilo (0,6 mL), aquecida durante 4 h a 80°C. A purificação por HPLC preparativa forneceu o produto que foi liofilizado, para produzir um sólido incolor. MS (E+) m/z: 496 (M+H); tempo de retenção de LC: 4,17 min.

EXEMPLOS 64 A 71

Os seguintes Exemplos 64 a 71 ou foram preparados da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 63 ou da maneira descrita para a preparação dos compostos título dos Exemplos 45 a 52 utilizando o ácido carboxílico do Exemplo 63, Etapa 1, e aminas comercialmente disponíveis ou aminas preparadas como descrito na seção das Preparações.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
64		2,99	519
65		2,81	353
66		3,07	353
67		3,11	352

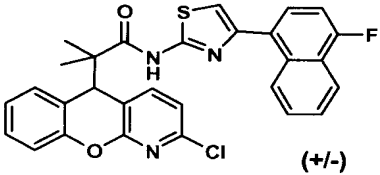
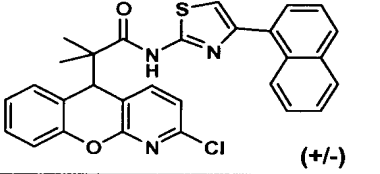
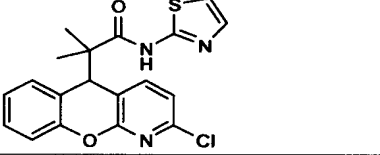
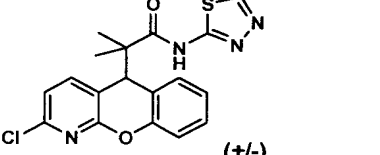
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
68	 (+/-)	3,50	424
69	 (+/-)	3,30	366
70	 (+/-)	3,26	366
71	 (+/-)	3,02	367

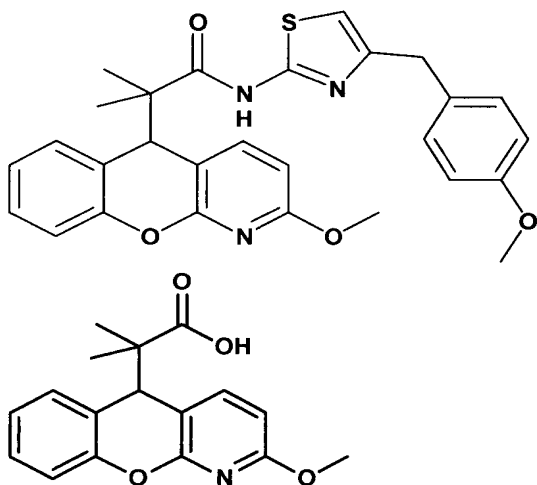
EXEMPLO 72

O composto título foi preparado a partir do composto título da
 5 Preparação 55b, da mesma maneira descrita acima para a preparação dos
 Exemplos 63 a 71. MS (E⁺) m/z: 371 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,51
 min.

EXEMPLOS 73 A 76

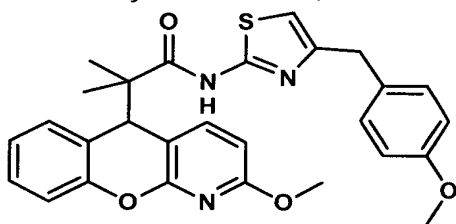
Os seguintes Exemplos 73 a 76 foram preparados da mesma
 10 maneira descrita para a preparação dos compostos título dos Exemplos 45 a
 52 do produto da Preparação 17e, e aminas obtidas a partir de fontes co-
 merciais ou das preparações descritas acima.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
73	 (+/-)	4,31	530
74	 (+/-)	4,23	512
75	 (+/-)	3,48	386
76	 (+/-)	3,37	387

EXEMPLO 77**5 Etapa 1**

Uma mistura do composto título da Preparação 17e (150 mg, 0,50 mmol) em metanol (3 mL) e metóxido de sódio em metanol (25% em p/p, 1,23 mL), aquecida por microondas a 140°C durante 40 min, em seguida acidificada com a adição de HCl concentrado. A suspensão resultante foi dividida entre diclorometano e água, e a camada orgânica removida, secada

em sulfato de sódio e concentrada, para produzir o produto da Etapa 1 (120 mg, 80%), que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. tempo de retenção de LC: 3,23 min.



5 Etapa 2

O composto título foi preparado a partir do produto da Etapa 1, e da amina da Preparação 8 da mesma maneira descrita para a preparação dos compostos título de 47 a 54. MS (E⁺) m/z: 502 (M+H); tempo de retenção de LC: 4,06 min.

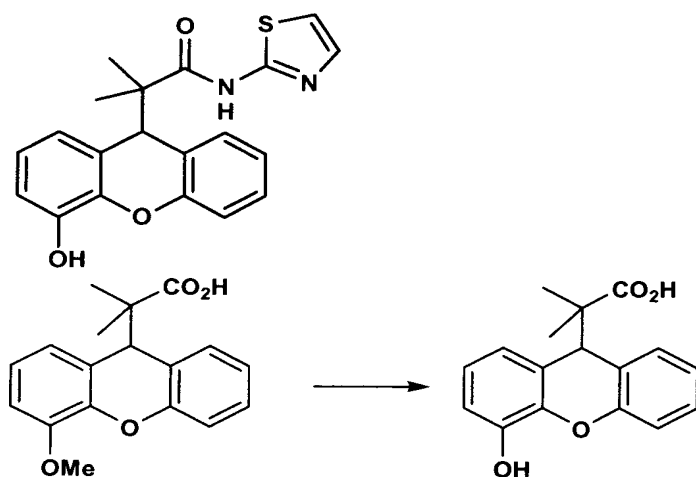
10 EXEMPLOS 78 A 80

Os seguintes Exemplos 78 a 80 foram preparados da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 77, substituindo as aminas das Preparação 1 e Preparação 4 para a amina da Preparação 8 ou 2-amino-1,3,4-tiadiazol.

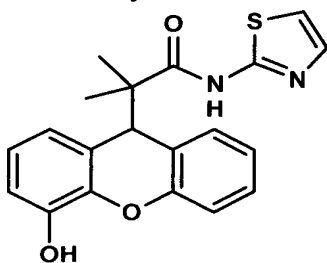
15

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
78		4,29	526
79		3,20	549
80		3,16	383

EXEMPLO 81

**80a****Etapa 1**

Uma mistura do ácido 18e (50 mg, 0,17 mmol), tiofenol (0,019 mL, 0,18 mmol) e carbonato de potássio (25 mg, 0,18 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (1,5 mL), aquecida por microondas a 205°C durante 70 min. Outra porção de tiofenol (0,01 mL) e carbonato de potássio (12 mg) foi adicionada, e a mistura foi aquecida por microondas outros 30 min a 205°C. A mistura reacional foi em seguida dividida entre acetato de etila e 0,5N de HCl. A camada orgânica foi removida e secada em sulfato de sódio, concentrada e purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto da Etapa 1 (80a) como um sólido amorfo (32 mg, 66%). MS (ES-) m/z: 283 (M-H); tempo de retenção de LC: 3,02 min.

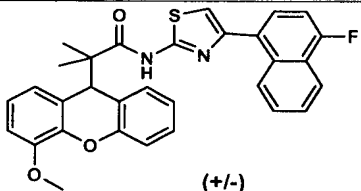
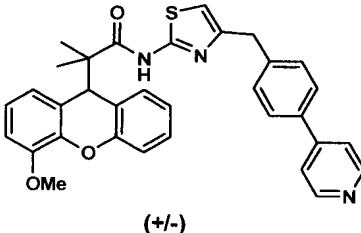
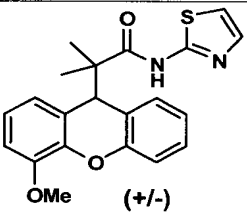
**Etapa 2**

Uma solução do produto da Etapa 1 (19 mg, 0,07 mmol), trietilamina (0,024 mL, 0,175 mmol) e HOAt (11 mg, 0,08 mmol) em acetonitrilo (1 mL), agitada a 65°C durante 35 min. 2-Aminotiazol (8 mg, 0,077 mmol), foi em seguida adicionado à mistura reacional, que foi aquecida a 140°C duran-

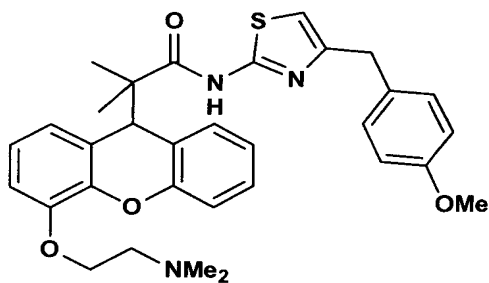
te 1 h. A purificação da mistura reacional por HPLC preparativa produziu o composto título (11 mg). MS (ES+) m/z: 367 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,26 min.

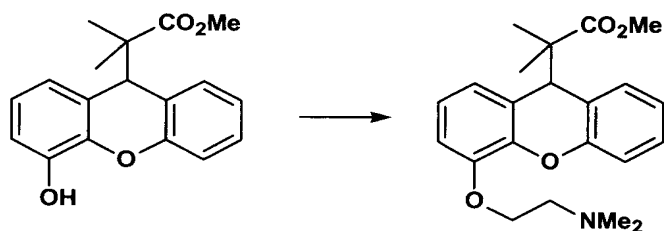
EXEMPLOS 82 A 84

- 5 Os seguintes Exemplos 82 a 84 foram preparados a partir de 18e, da mesma maneira descrita acima para as preparações dos compostos título dos Exemplos 76, 79 e 81.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
82		4,35	525
83		3,38	548
84		3,50	NA

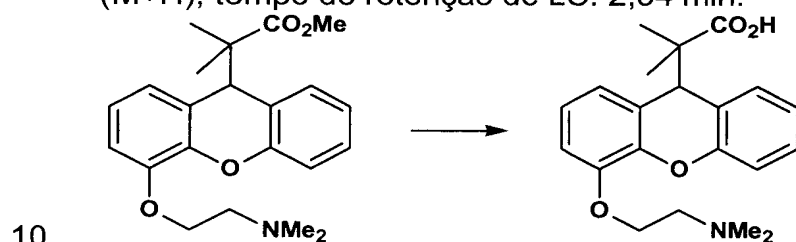
10 EXEMPLO 85





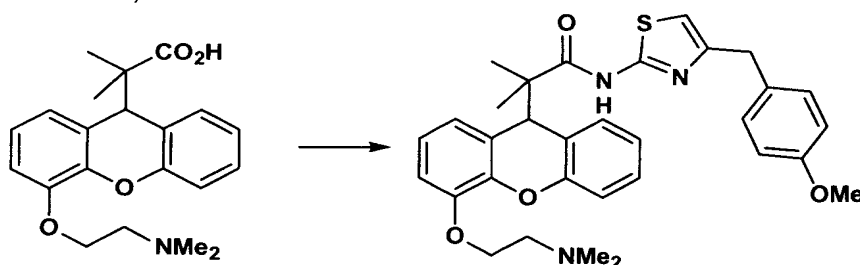
Etapa 1

Em uma solução do composto título da Preparação 18c (32 mg, 0,11 mmol) em DMF (1,1 mL), foi adicionado cloridrato de cloreto de 2-(dimetilamino)etila (17 mg, 0,12 mmol), seguido por hidreto de sódio (60% em p/p em óleo mineral, 9 mg). A mistura foi aquecida a 80°C durante 35 min. O solvente foi em seguida removido em vácuo, e o material cru utilizado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. MS (ES⁺) m/z: 370 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,54 min.



Etapa 2

Uma mistura do produto da Etapa 1 (0,11 mmol), metanol (2 mL), THF (1 mL) e 4N de KOH aquoso (1,1 mL), aquecida a 80°C durante 14 h. A mistura reacional foi em seguida acidificada com HCl concentrado, em seguida foi concentrada e purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto da Etapa 2 (12 mg). MS (ES⁺) m/z: 356 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,33 min.



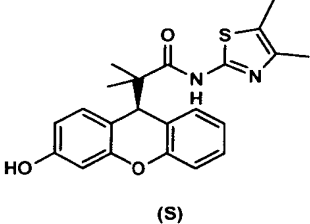
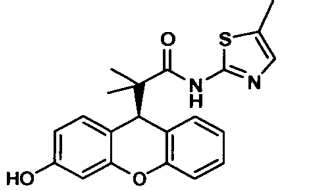
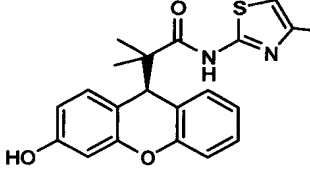
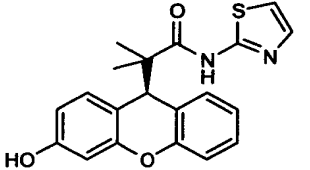
Etapa 3

O composto título foi preparado a partir do produto da Etapa 2, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do

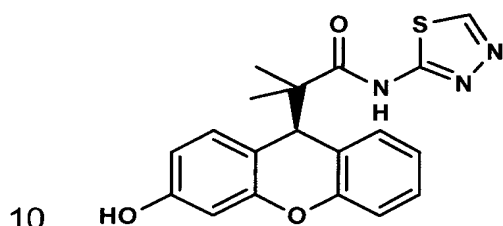
Exemplo 57. MS (ES+) m/z: 558 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,27 min.

EXEMPLOS 86 A 89

Os seguintes Exemplos 86 a 89 foram preparados a partir do composto título da Preparação 19 e aminas comercialmente disponíveis, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do composto título do Exemplo 81.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
86	 (S)	3,59	395
87		3,47	379
88		3,45	379
89		3,33	365

EXEMPLO 90



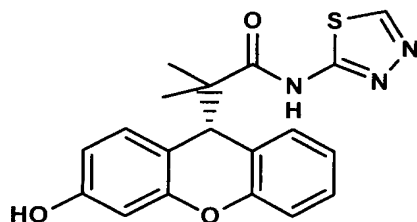
Em uma solução do produto da Preparação 19 (30 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (0,5 mL), foi adicionada piridina sequencialmente (0,019 mL, 0,23 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1 mg, catalítico) e clorotri-me-

tilsilano (0,029 mL, 0,23 mmol). Depois de 4,5 h em temperatura ambiente, N,N-dimetilformamida (0,01 mL) seguida por cloreto de oxalila (0,01 mL, 0,11 mmol), adicionada à mistura reacional. Depois de um adicional de 1,5 h em temperatura ambiente, piridina (0,044 mL, 0,55 mmol), foi adicionada à mistura reacional, seguida por 2-amino-1,3,4-tiadiazol (12 mg, 0,12 mmol). A reação foi permitida repousar em temperatura ambiente 10 min, em seguida concentrada e purificada por cromatografia em camada fina preparativa (0,5 mm de sílica, 100 cm x 200 cm, 7% de metanol em diclorometano), para produzir o composto título (15 mg, 37%) como um sólido incolor. MS (ES+) m/z: 368 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,10 min.

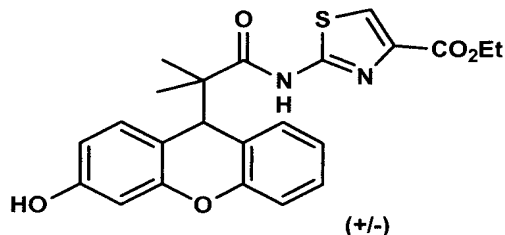
EXEMPLOS 91 A 94

Os seguintes Exemplos 90 a 93 foram preparados a partir do composto título da Preparação 20 e aminas comercialmente disponíveis, da mesma maneira como descrito acima para a preparação dos compostos título do Exemplo 85 a 88.

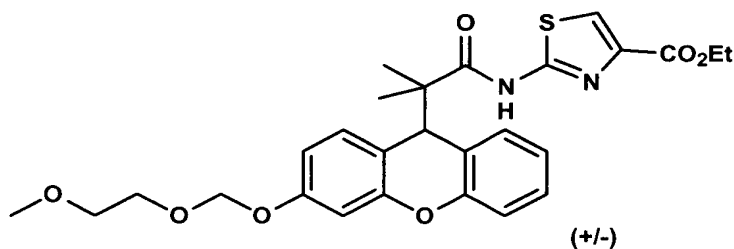
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
91		3,60	395
92		3,46	379
93		3,45	379
94		3,33	365

EXEMPLO 95

O composto título foi preparado a partir do produto da Preparação 20, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 90. MS (ES+) m/z: 368 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,10 min.

EXEMPLO 96

O composto título foi preparado a partir do produto da Preparação 21b, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 81, Etapa 1, substituindo 2-aminotiazol-4-carboxilato de etila por 2-aminotiazol. MS (ES+) m/z: 439 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,65 min.

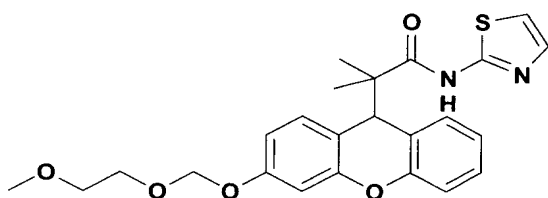
EXEMPLO 97

Uma mistura do produto da Preparação 22b (109 mg, 0,29 mmol), trietilamina (0,101 mL, 0,73 mmol), EDC (67 mg, 0,35 mmol) e HOAt (48 mg, 0,35 mmol) em acetonitrilo (3,0 mL) agitada 12 h em temperatura ambiente. 2-Aminotiazol-4-carboxilato de etila (55 mg, 0,32 mmol), foi adicionada à mistura, que foi aquecida em um tubo selado a 140°C durante 1,5 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo dividido entre

acetato de etila (30 mL) e 1N de HCl (20 mL). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada. Cromatografia de coluna *flash* (sílica, 50% de acetato de etila em hexanos) produziu o composto título

5 (94 mg, 62% de rendimento) como uma espuma. MS (ES+) m/z: 527 (M+H); tempo de retenção de LC: 4,00 min.

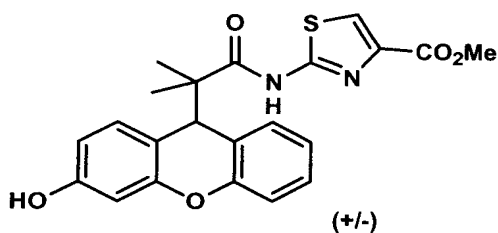
EXEMPLO 98



O composto título foi preparado a partir do produto da Preparação 22b, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do

10 composto título do Exemplo 97, substituindo tiazol 2-amino por 2-aminotiazol-4-carboxilato de etila. MS (ES+) m/z: 455 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,68 min.

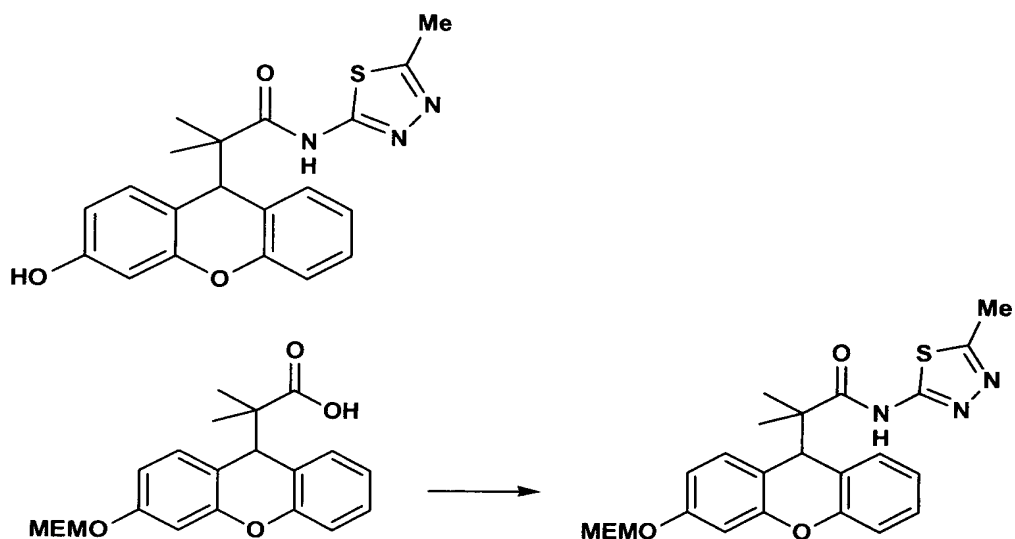
EXEMPLO 99



Em uma solução do composto título do Exemplo 97 (42 mg, 0,08 mmol) em metanol seco (0,8 mL), foi adicionado ácido canforsulfônico (5,5 mg, 0,024 mmol). A solução foi aquecida a 70°C durante 24 h, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio, em seguida concentrada, para produzir

20 um sólido pegajoso (22 mg, 65% de rendimento). MS (ES+) m/z: 425 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,47 min.

EXEMPLO 100



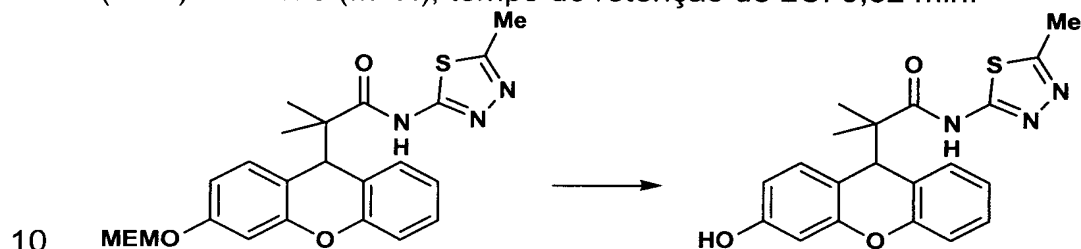
(MEMO = methoxyethoxymethoxy)

LEGENDA DAS FIGURAS:

- metoxietoximetóxi

5 Etapa 1

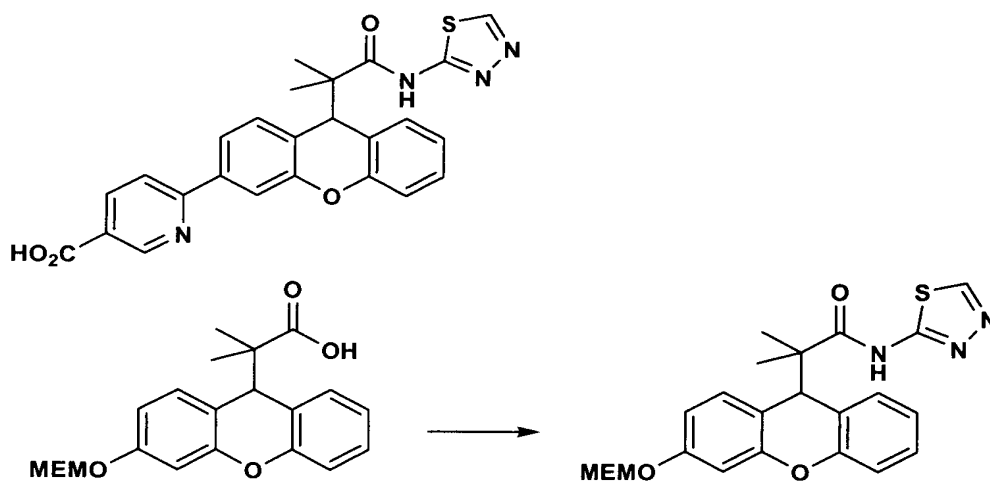
O produto 100a foi preparado, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do composto título do Exemplo 97, substituindo 5-metil-2-amino-1,3,4-tiadiazol por 2-aminotiazol-4-carboxilato de etila. MS (ES+) m/z: 470 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,82 min.



10 Etapa 2

O composto título foi preparado, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do composto título do Exemplo 99. MS (ES+) m/z: 382 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,32 min.

15 EXEMPLO 101



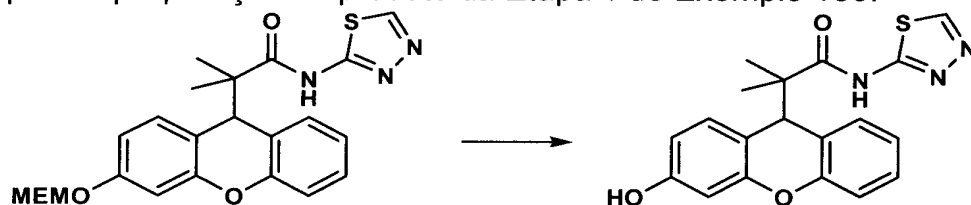
(MEMO = methoxyethoxymethoxy)

LEGENDA DAS FIGURAS:

- metoxietoximetóxi

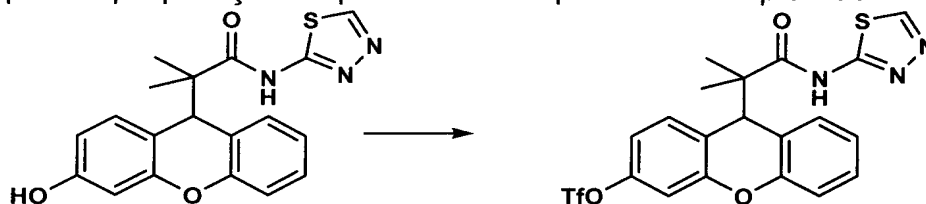
5 Etapa 1

O produto da Etapa 1 foi preparado da maneira descrita acima para a preparação do produto da Etapa 1 do Exemplo 100.



Etapa 2

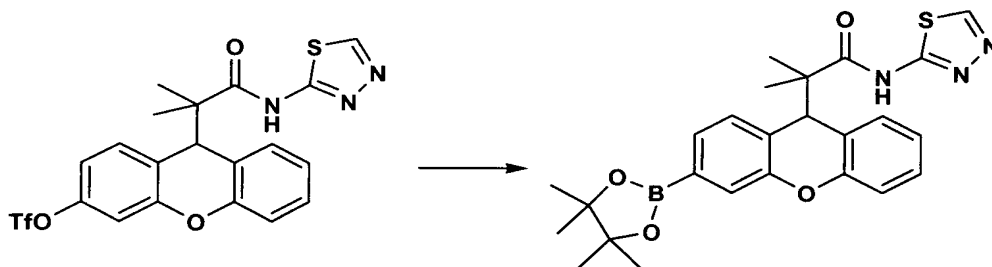
10 O produto da Etapa 2 foi preparado da maneira descrita acima para a preparação do produto da Etapa 2 do Exemplo 100.



Etapa 3

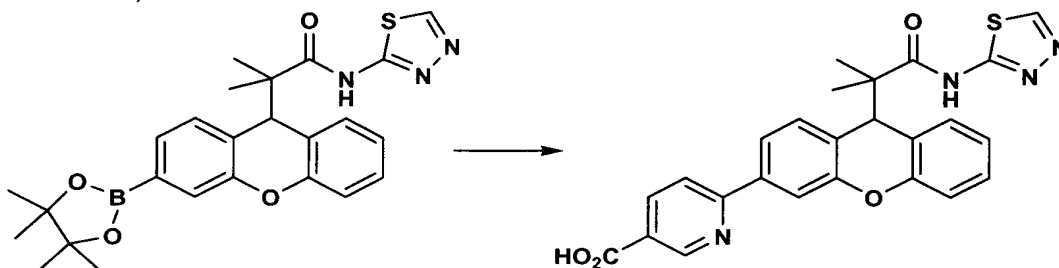
15 Em uma solução do produto da Etapa 2 (200 mg, 0,545 mmol) em diclorometano (5 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionada trietilamina (0,182 mL, 1,31 mmol) seguida por 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanossulfonamida (292 mg, 0,817 mmol). A mistura reacional foi permitida agitar a 0°C durante 2,5 h, em seguida dividida entre

solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e diclorometano. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (40 g de sílica, 50% de acetato de etila em hexanos) proporcionou o produto da Etapa 3 (150 mg, Y = 55%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 500 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,99 min.



Etapa 4

Em uma solução do produto da Etapa 3 (160 mg, 0,32 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), foram adicionados sequencialmente complexo de diclorometano de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (24 mg, 0,03 mmol), bis(pinacolato)diboro (120 mg, 0,47 mmol) e acetato de potássio (96 mg, 0,98 mmol). Uma corrente de gás de nitrogênio foi soprada através da mistura reacional durante 15 min, a qual foi em seguida aquecida a 80°C durante 5 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo purificado por cromatografia de coluna *flash* (12 g de sílica, 20% a 50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto da Etapa 4 (120 mg, Y = 79%) como um óleo amarelo. MS (ES+) m/z: 478 (M+H); tempo de retenção de LC: 4,07 min.

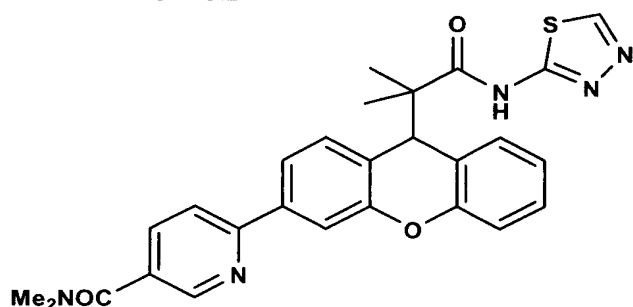


Etapa 5

Em uma solução de ácido 6-cloronicotínico (7,4 mg, 0,047 mmol) em DMF (1 mL), foi adicionado o produto da Etapa 4 (15 mg, 0,031 mmol), seguido por fosfato de potássio aquoso (2,0 M, 0,1 mL) e tetra-

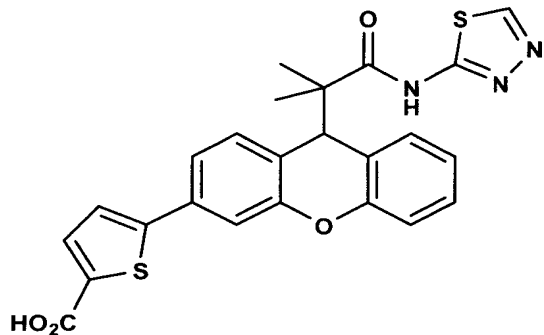
cis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,009 mmol). Uma corrente de gás de nitrogênio foi borbulhada através da mistura durante 15 min, a qual foi em seguida aquecida a 100°C durante 2 h. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa, para produzir o composto título como um sal de TFA, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir um pó branco (3,1 mg, Y =21%). MS (ES+) m/z: 473 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,55 min.

EXEMPLO 102



Uma mistura do composto título do Exemplo 101 (10 mg, 0,021 mmol), monoidrato de HOBT (4,3 mg, 0,032 mmol), EDCI (6,12 mg, 0,032 mmol), trietilamina (0,1 mL) e cloridrato de dimetilamina (3,43 mg, 0,042 mmol) em acetonitrilo (1 mL), foi aquecida a 80°C durante 12 h. A mistura reacional foi em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o composto título, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir um pó branco (4 mg, Y = 38%). MS (ES+) m/z: 500 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,26 min.

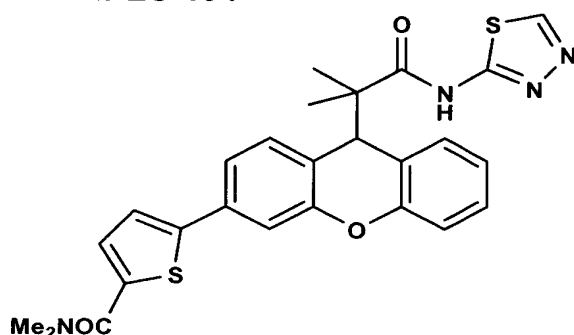
EXEMPLO 103



Em uma solução do produto do Exemplo 101, Etapa 4 (45 mg, 0,094 mmol) e ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (38 mg, 0,188 mmol) em DMF (9 mL) e água (0,1 mL), foram adicionados tetra-

cis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,009 mmol) e hexaidrato de hidróxido de bário (89 mg, 0,28 mmol). Gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 10 min, a qual foi em seguida aquecida a 100°C durante 14 h. A purificação por HPLC preparativa forneceu o composto título (3 mg, Y = 7%) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 478 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,75min.

EXEMPLO 104

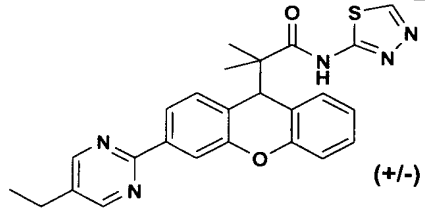
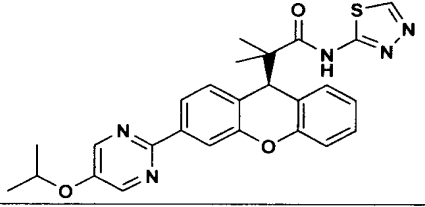
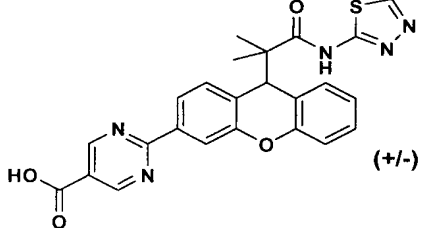


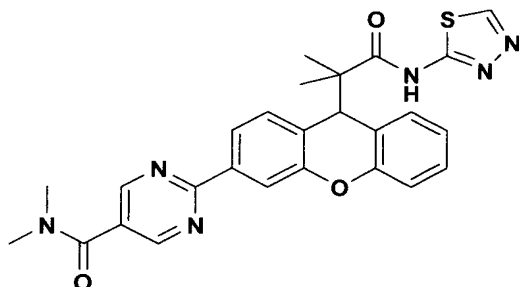
O composto título foi preparado a partir do composto título do Exemplo 103 da maneira descrita para a preparação do composto título do Exemplo 102 do Exemplo 101. MS (ES+) m/z: 505 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,62 min.

EXEMPLOS 105 A 108

Os seguintes Exemplos 105 a 108 foram preparados da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 103 utilizando o produto do Exemplo 101, etapa 4 ou do composto título do Exemplo 90 e haletos comercialmente disponíveis no lugar de ácido bromotiofeno-2-carboxílico.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
105		3,71	487

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
106	 (+/-)	3,85	458
107	 (+/-)	3,74	487
108	 (+/-)	3,75	474

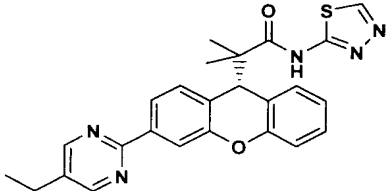
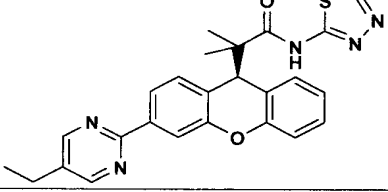
EXEMPLO 109

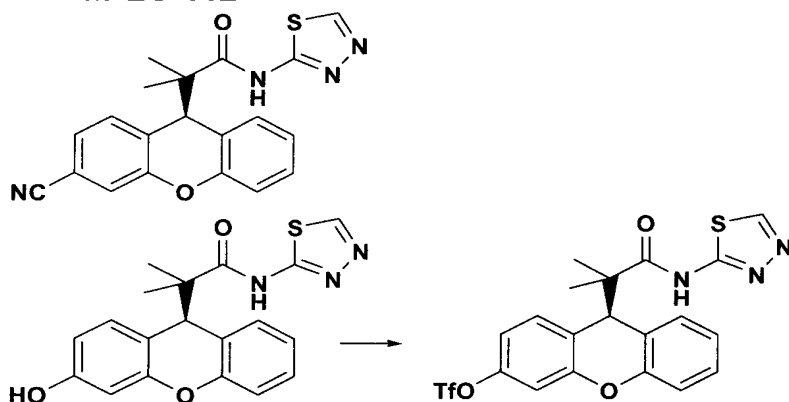
- 5 O composto título foi preparado a partir do composto título do Exemplo 108, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 104 do composto título do Exemplo 103. MS (ES+) m/z: 501 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,42 min.

EXEMPLOS 110 A 111

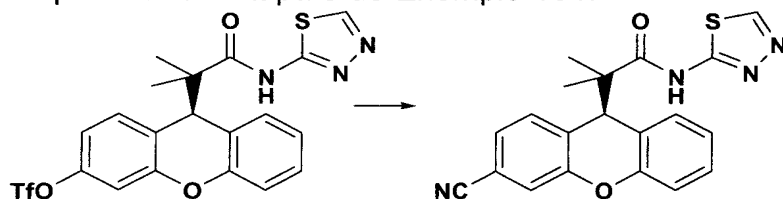
- 10 Os seguintes Exemplos 110 a 111 foram preparados da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 106 utilizando o compostos título dos Exemplo 95 e Exemplo 90.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
------------	-----------	----------	-----------------------

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
110		3,92	458
111		3,92	458

EXEMPLO 112**5 Etapa 1**

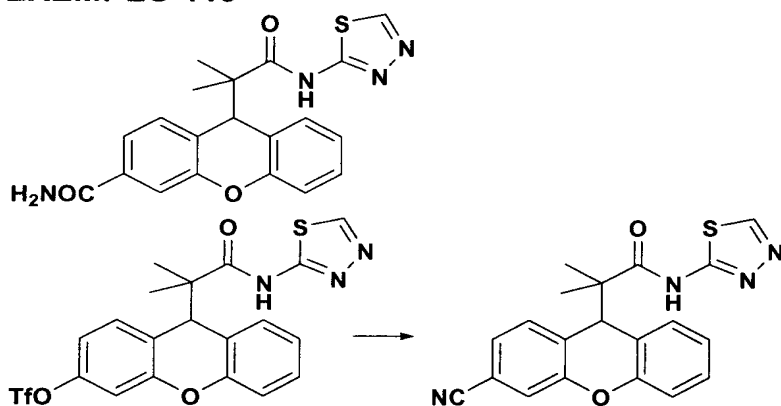
O produto da Etapa 1 foi preparado a partir do composto título do Exemplo 90, da mesma maneira como descrito acima para a preparação do produto da Etapa 3 do Exemplo 101.

**10 Etapa 2**

Uma solução do produto da Etapa 1 (25 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,3 mL) foi desgaseificada passando-se por uma corrente de nitrogênio durante 5 min. Cianeto de zinco (12 mg, 0,1 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (12 mg, 0,05 mmol), foram em seguida adicionados, e a mistura foi desgaseificada durante outros 5 min, em seguida aque-

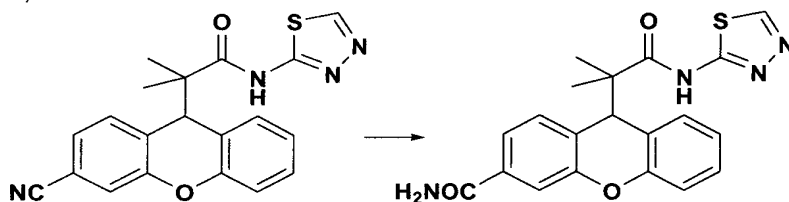
cida a 120°C durante 2 h em um frascote selado. A mistura foi filtrada através de um filtro com ponta de seringa (0,45 mícron, PTFE), em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 375; tempo de retenção de LC: 3,40 min.

5 EXEMPLO 113



Etapa 1

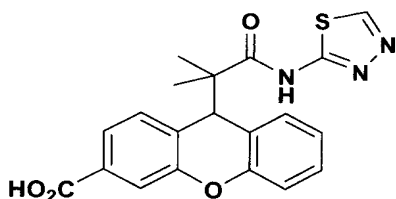
O produto da Etapa 1 foi obtido a partir do produto da Etapa 3 do Exemplo 101, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 112. MS (ES+) m/z: 375; tempo de retenção de LC: 3,40 min.



Etapa 2

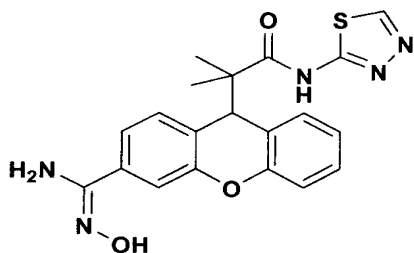
Em uma suspensão do produto da Etapa 1 (10 mg, 0,0266 mmol) em água (2 mL), foi adicionado peróxido de sódio (12 mg, 0,16 mmol). A mistura foi aquecida a 70°C durante 1h, em seguida acidificada em pH ~5 com a adição gota a gota de 6 N de HCl e purificada por HPLC preparativa. O material desse modo obtido foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir o composto título como um pó branco, sal de TFA (4 mg, Y = 29%). MS (ES+) m/z: 395 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,89 min.

EXEMPLO 114



Em uma suspensão do produto da Etapa 1 do Exemplo 113 (10 mg, 0,027 mmol) em água (2 mL), foi adicionado peróxido de sódio (30 mg, 0,38 mmol). A mistura foi aquecida a 100°C 16 h. Outra porção de peróxido de sódio (30 mg, 0,38 mmol), foi em seguida adicionada, e a mistura foi aquecida a 100°C durante outras 3 h, em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o composto título como um pó branco (3 mg, Y = 28%). MS (ES+) m/z: 396 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,36 min.

EXEMPLO 115

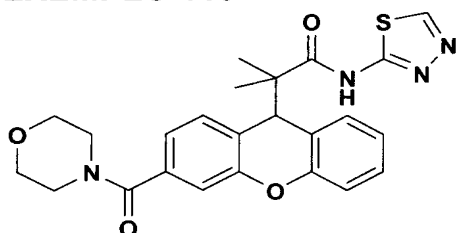


10

Uma mistura do produto do Exemplo 113, etapa 1 (40 mg, 0,106 mmol), cloridrato de hidroxilamina (30 mg, 0,426 mmol) e carbonato de potássio (59 mg, 0,426 mmol) em etanol (5 mL) e água (1 mL), foi aquecida durante a noite em refluxo. HPLC preparativa proporcionou o produto (28 mg, Y = 65%). MS (ES+) m/z: 410 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,29 min.

15

EXEMPLO 116



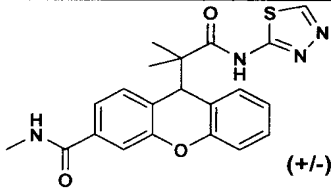
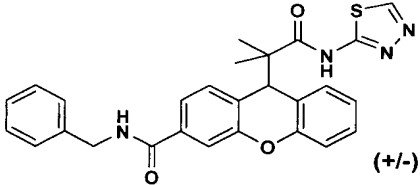
Uma solução do composto título do Exemplo 114 (5 mg, 0,013 mmol) em acetonitrilo (2 mL), foi tratada com monoidrato de HOBt (3 mg, 0,019 mmol), EDCI (4 mg, 0,019 mmol), piridina (0,1 mL) e morfolina (0,003 mL, 0,025 mmol). A solução resultante foi aquecida a 60°C durante 14 h, em

20

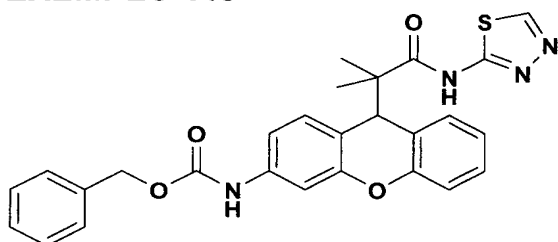
seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o composto título (4,7 mg, Y = 78%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 465 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,07 min.

EXEMPLOS 117 A 118

5 Os seguintes Exemplos 117 a 118 foram preparados da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 116.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
117		2,96	409
118		3,49	485

10 EXEMPLO 119

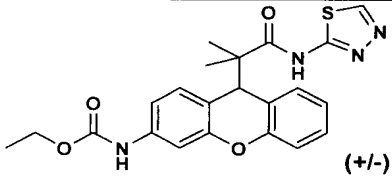
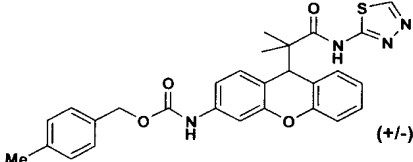
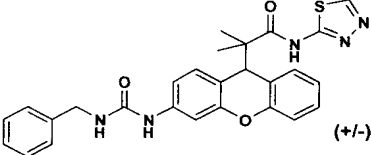
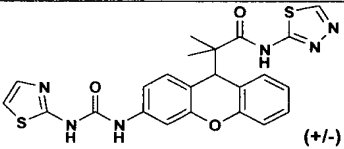
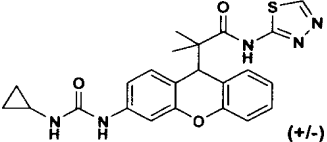
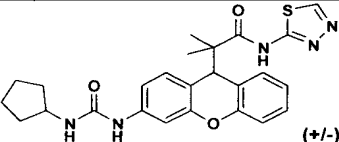


Em uma solução do composto título do Exemplo 114 (25 mg, 0,06 mmol) em tolueno (3 mL), foram adicionados trietilamina (0,025 mL, 0,18 mmol) e difenil fosforil azida (0,026 mL, 0,12 mmol). A solução resultante foi refluxada durante 30 min, em seguida resfriada em temperatura ambiente. Álcool benzílico (0,019 mL, 0,18 mmol), foi em seguida adicionado à mistura reacional, refluxado durante outras 5 h. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo resultante purificado por HPLC preparativa para proporcionar o produto, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir o composto título (19 mg, Y = 43%) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 501

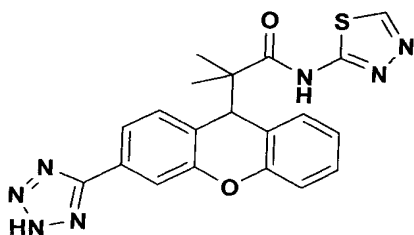
(M+H); tempo de retenção de LC: 3,79 min.

EXEMPLOS 120 A 125

Os seguintes Exemplos 120 a 125 foram preparados da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 5 119, substituindo álcool benzílico com álcoois comercialmente disponíveis e aminas.

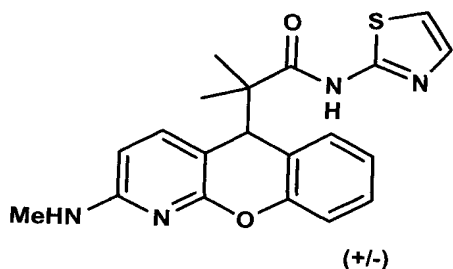
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
120		3,71	487
121		2,92	515
122		3,49	500
123		3,47	493
124		3,17	450
125		3,51	478

EXEMPLO 126



Em uma solução do produto do Exemplo 113, etapa 1 (10 mg, 0,027 mmol) em DMF (1 mL), foram adicionados azida de sódio (18 mg, 0,27 mmol) e cloreto de amônia (53,5 mg, 0,27 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C durante 6 h. Depois de resfriar, a mistura foi purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água para proporcionar o composto título (6 mg, Y = 53%) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 420 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,14 min.

EXEMPLO 127

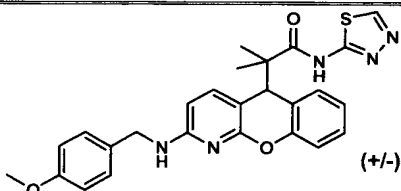
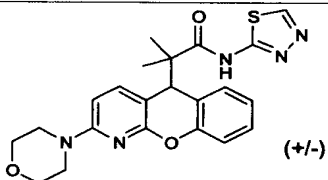


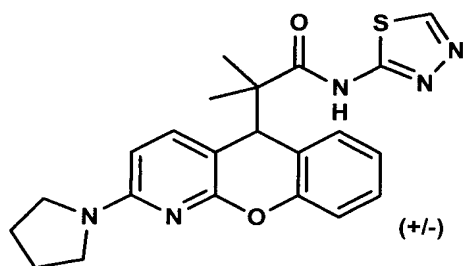
O composto título foi preparado a partir do produto da Preparação 24, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 67. MS (ES+) m/z: 381 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,07 min.

EXEMPLOS 128 A 129

Os seguintes Exemplos 128 a 129 foram preparados da mesma maneira descrita acima, para a preparação do composto título do Exemplo 127 utilizando compostos das Preparações 25 e 26 e 2-amino-1,3,4-tiadiazol no lugar de 2-aminotiazol.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
------------	-----------	----------	-----------------------

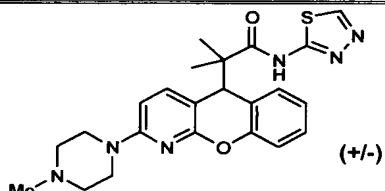
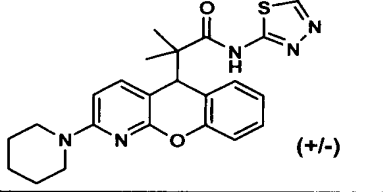
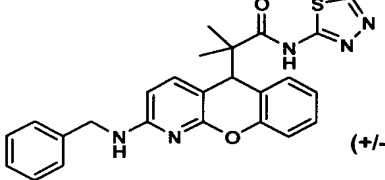
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
128		3,55	488
129		3,19	438

EXEMPLO 130

Em uma solução do produto da Preparação 28 (100 mg, 0,297 mmol) em acetonitrilo (3,0 mL), foi adicionado hexafluoro fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (226 mg, 0,594 mmol), seguido por trietilamina (0,2 mL) e 2-amino-1,3,4-tiadiazol (60 mg, 0,594 mmol). A solução foi aquecida a 80°C durante 16 h, em seguida concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto como um sólido (120 mg, 76%). MS (ES⁺) m/z: 422 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,38 min.

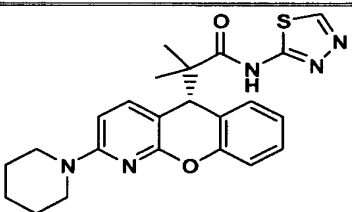
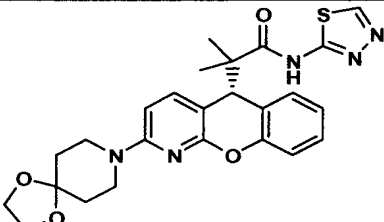
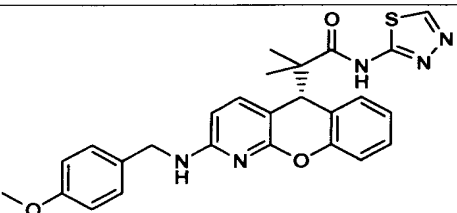
EXEMPLO 131 A 133

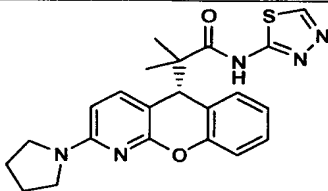
Os seguintes Exemplos 131 a 133 foram preparados a partir dos compostos das Preparações 23, 27 e 29, da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 130.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
131		2,20	451
132		3,70	4,36
133		3,51	456

EXEMPLOS 134 A 137

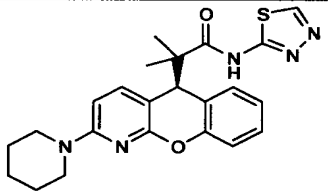
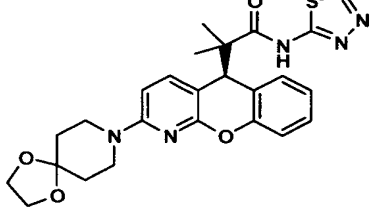
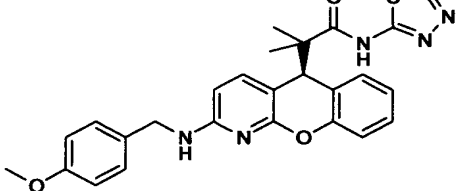
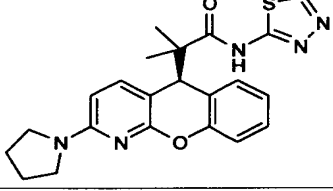
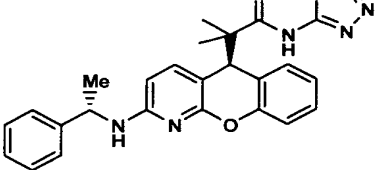
Os seguintes Exemplos 134 a 137 foram preparados a partir dos compostos das Preparações 31 a 34, da maneira descrita acima para a preparação dos compostos título dos Exemplos 130 a 133.

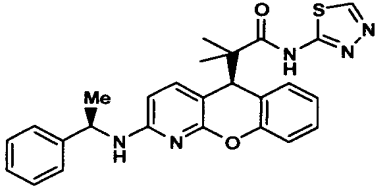
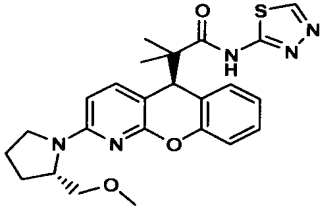
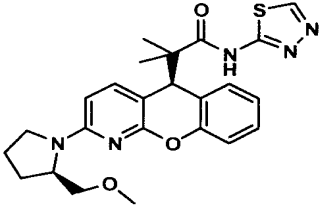
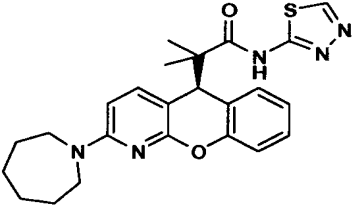
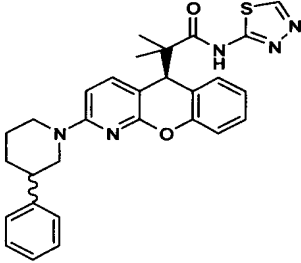
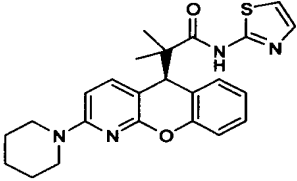
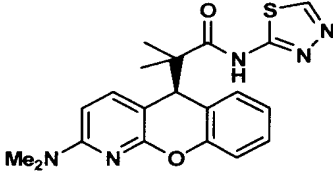
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
134		3,70	436
135		3,42	494
136		3,51	488

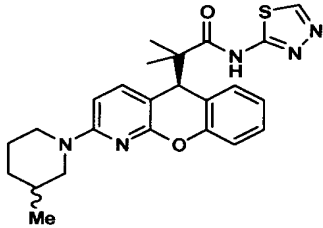
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
137		3,41	422

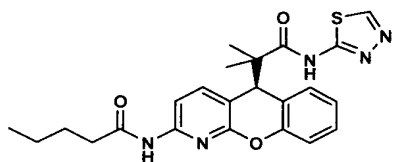
EXEMPLOS 138 A 150

Os seguintes Exemplos 138 a 150 foram preparados a partir dos compostos das Preparações 35 a 47, da maneira descrita acima para a preparação dos compostos título dos Exemplos 130 a 137.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
138		3,73	436
139		3,43	494
140		3,51	488
141		3,41	422
142		3,60	470

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
143		3,60	472
144		3,52	466
145		3,50	466
146		3,83	450, 448,
147		4,15	512
148		3,86	435, 433,
149		3,22	394, 396,

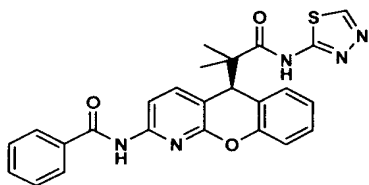
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
150		3,92	448, 450,

EXEMPLO 151**Etapa 1**

- 5 Em uma solução do composto título do Exemplo 140 (20 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,4 mL), foram adicionados trietilamina (0,028 mL, 0,2 mmol) e cloreto de butirila (0,042 mL, 0,4 mmol), seguidos por *N,N*-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C durante 30 min, em seguida dividida entre acetato de etila e 1N de HCl aquoso. A
- 10 camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, em seguida secada em sulfato de sódio e concentrada. MS (ES+) m/z: 558 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,62 min. O material cru (140a) foi diretamente utilizado na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 2

- 15 O produto da Etapa 1 (140a), foi dissolvido em TFA (1 mL) e aquecido a 50°C durante 12 h. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo purificado por HPLC preparativa, para produzir o produto (7 mg, 40% de rendimento durante duas etapas) como um sólido quase branco. MS (ES+) m/z: 438 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,24 min.

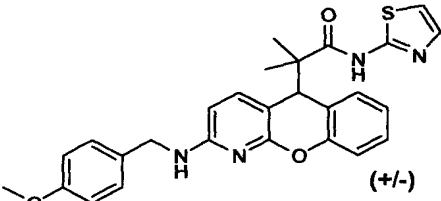
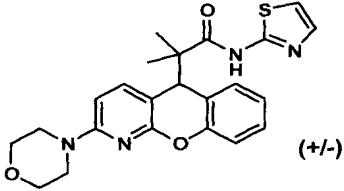
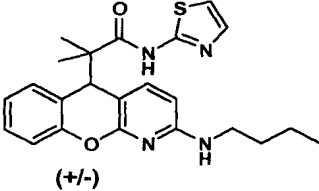
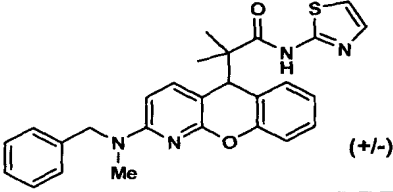
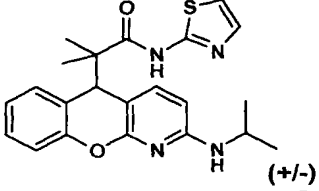
20 EXEMPLO 152

O composto título foi preparado a partir do composto título do

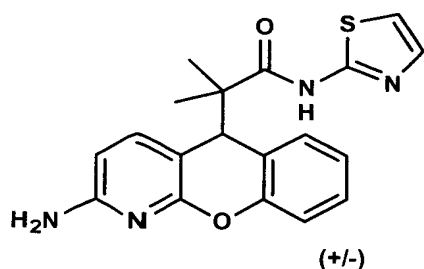
Exemplo 140, de uma maneira similar como descrito acima para a preparação do composto título do Exemplo 151. MS (ES+) m/z: 472 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,48 min.

EXEMPLOS 153 A 157

- 5 Os seguintes Exemplos 153 a 157 foram preparados da mesma maneira descrita acima para as preparações dos compostos título das Preparações 23 a 29, utilizando o composto título do Exemplo 75 no lugar do produto da Preparação 17e.

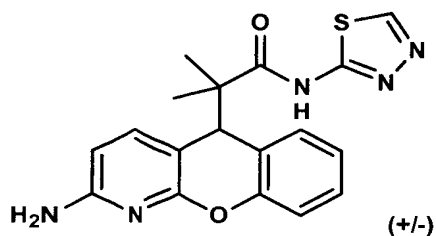
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
153		3,70	487
154		3,39	435
155		4,00	423
156		4,39	471
157		3,47	409

EXEMPLO 158



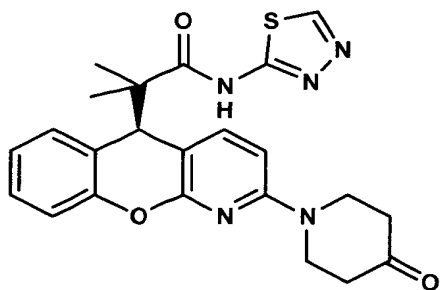
- Uma solução do composto título do Exemplo 153 (10 mg, 0,021 mmol) em ácido trifluoroacético (1 mL), foi aquecida a 50°C durante 0,5 h. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo purificado por HPLC preparativa, para produzir o produto (8,5 mg, 86%) como um sólido. MS (ES+) m/z: 365; tempo de retenção de LC: 2,79 min.

EXEMPLO 159



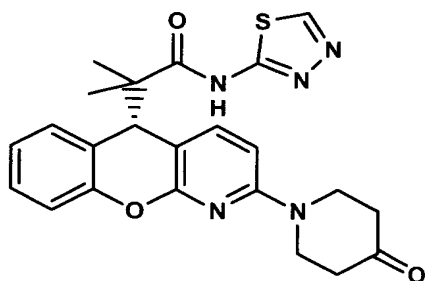
- O composto título foi preparado a partir do composto título do Exemplo 128 da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 158. MS (ES+) m/z: 368 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,50 min.

EXEMPLO 160



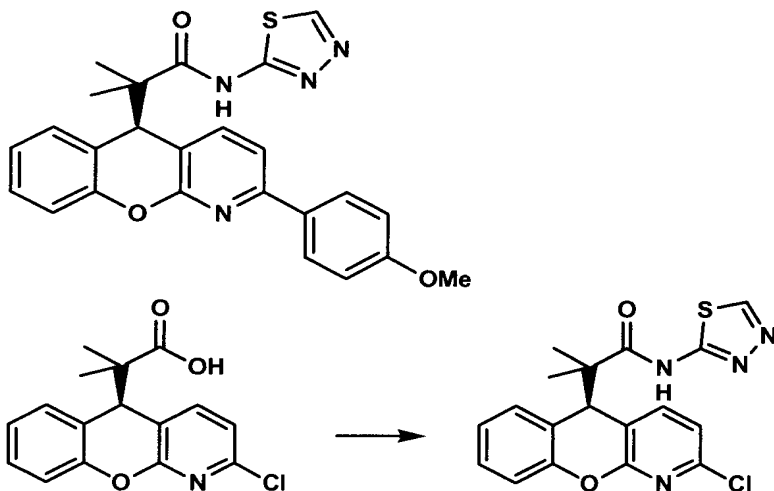
- Uma solução do composto título do Exemplo 135 (11 mg, 0,022 mmol) em THF (0,6 mL) e 1N de HCl (0,5 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 15 h. O produto (2 mg, 20%), foi isolado por HPLC preparativa. MS (ES+) m/z: 464 (M+MeOH-OH); tempo de retenção de LC: 3,10 min.

20 EXEMPLO 161



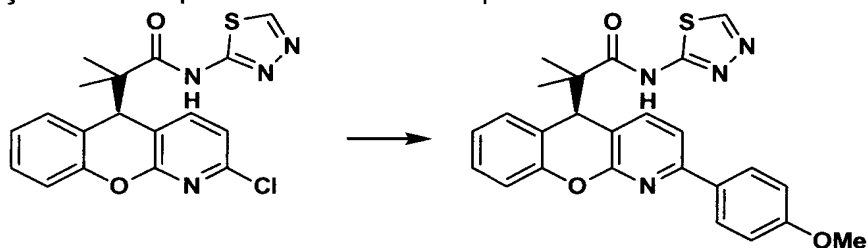
O composto título foi preparado a partir do composto título do Exemplo 139 da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 160. MS (ES+) m/z: 464 (M+MeOH-OH); tempo de retenção de LC: 3,10 min.

EXEMPLO 162



Etapa 1

O produto da Etapa 1 (162a), foi preparado a partir do isômero R da Preparação 30 (30a), da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 76.



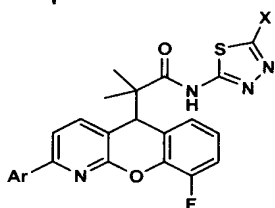
Etapa 2

Ácido 4-metoxifenil borônico (24 mg, 0,156 mmol) e 134a (30 mg, 0,078 mmol), foram combinados em um vaso reacional de microondas e apreendidos em DMF (1 mL) e 2M de fosfato de potássio aquoso (0,2 mL).

Gás de nitrogênio foi borbulhado através da solução durante 5 min, no ponto em que tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,009 mmol), foi adicionado. A mistura foi aquecida por microondas durante 30 min a 100°C, em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o composto título (21,2 mg, 60%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 459 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,65 min.

EXEMPLOS 163 A 167

Os seguintes Exemplos 163 a 167 foram preparados a partir do composto título da Preparação 55e, da mesma maneira como a preparação do composto título do Exemplo 162, utilizando 2-amino-1,3,4-tiadiazol ou 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol na primeira etapa e ácidos borônicos comercialmente disponíveis no lugar de ácido 4-metoxifenil borônico na segunda etapa.



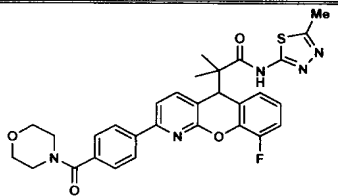
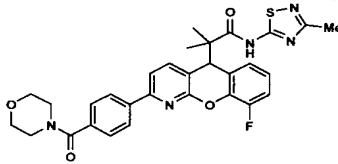
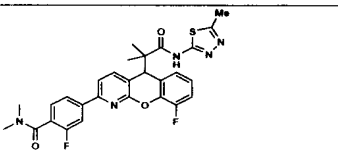
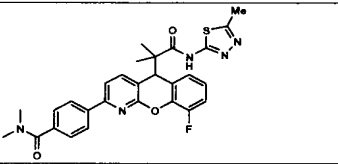
Exemplo N°	X	Ar	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
163	H		3,90	523
164	H		3,20	518
165	H		3,25	536
166	Me		3,31	532
167	Me		3,40	550

EXEMPLOS 163a A 166a

Os seguintes Exemplos 163a a 166a foram preparados a partir do composto título da Preparação 56a, da mesma maneira como a prepara-

ção do composto título do Exemplo 162, utilizando 2-amino-1,3,4-tiadiazol ou 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol ou 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol na primeira etapa e ácidos borônicos comercialmente disponíveis no lugar de ácido 4-metoxifenil borônico na segunda etapa.

5

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
163a		3,31	574
164a		3,40	574
165a		3,38	550
166a		3,33	532

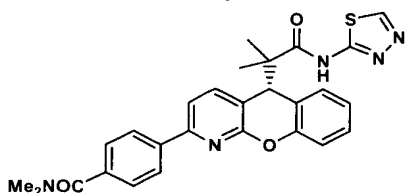
163^a: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-D) δ ppm 1,25 (d, *J* = 13,85 Hz, 6 H) 2,77 (s, 3 H) 3,44 - 3,93 (m, 8 H) 4,65 (s, 1 H) 6,91 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,53 (d, *J* = 8,06 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H)

164^a: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-D) δ ppm 1,24 (d, *J* = 6,04 Hz, 6 H) 2,59 (s, 3 H) 3,42 - 3,93 (m, 8 H) 4,62 (s, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,50 - 7,64 (m, 4 H) 8,11 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H)

165^a: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-D) δ ppm 1,25 (d, *J* =

12,59 Hz, 6 H) 2,78 (s, 3 H) 3,00 (d, $J = 1,26$ Hz, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 4,70 (s, 1 H) 6,94 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,51 (t, $J = 7,30$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J = 9,57$ Hz, 2 H)

5 EXEMPLO 168



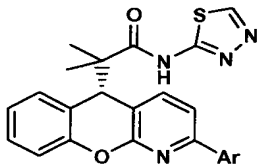
O composto título foi preparado a partir do composto título do Exemplo 162 Etapa 1 (162a), da maneira descrita acima para a preparação dos compostos título do Exemplo 162. MS (ES+) m/z : 500 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,22 min.

10

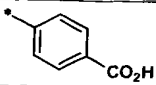
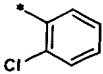
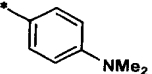
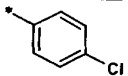
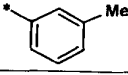
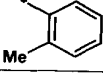
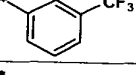
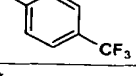
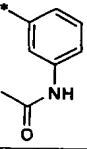
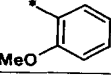
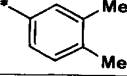
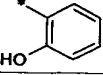
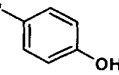
EXEMPLOS 169 A 237

Os seguintes Exemplos 169 a 237 foram preparados a partir do produto da Preparação 53a, da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 162 de 162a, utilizando ácidos borônicos

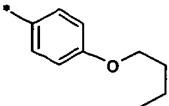
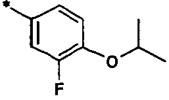
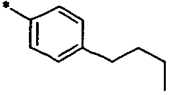
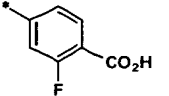
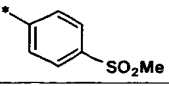
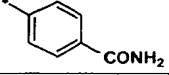
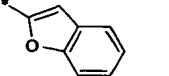
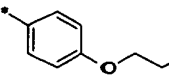
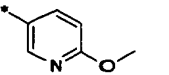
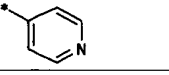
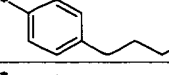
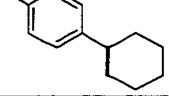
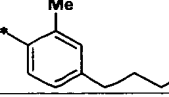
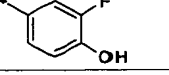
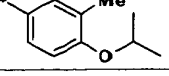
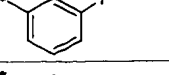
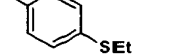
15

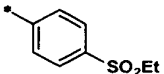
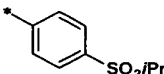
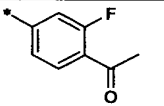
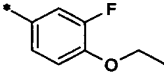
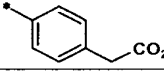
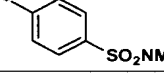
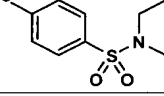
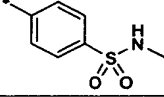
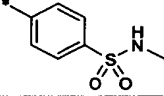
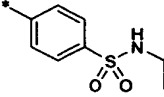
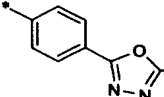


Exemplo N°	Ar	Rt (min)	Obs. Íon de MS
169		3,65	459
170		3,81	443
171	Ph	3,06	429
172		3,22	500
173		4,03	513

Exemplo N°	Ar	Rt (min)	Obs. Íon de MS
174		3,42	473
175		3,65 *	463
176		3,03 *	472
177	1-naftila	3,84 **	479
178		3,96 **	463
179		3,84 **	443
180		3,67 **	443
181		4,02 **	497
182		4,00 **	497
183		3,98 **	463
184		3,33 **	486
185		3,60 **	459
186	2-naftila	4,02 **	479
187	3-piridila	2,41 **	430
188		3,97 **	457
189		3,84 **	445
190		3,35 **	445
191		3,31 **	445

Exemplo N°	Ar	Rt (min)	Obs. Íon de MS
192		3,73 **	487
193		3,30 **	486
194		3,23 **	522
195		3,25 **	522
196		3,72 **	447
197		4,11 **	505
198		4,08 **	521
199		3,85 **	475
200		2,69 **	444
201		3,51 **	471
202		4,06 **	535
203		3,52 **	454
204		3,81 **	473
205		4,11 **	471
206		3,94 **	457
207		4,15 **	485
208		4,22 **	485
209		3,89 **	487

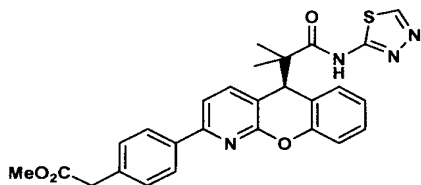
Exemplo N°	Ar	Rt (min)	Obs. Íon de MS
210		4,12 **	501
211		3,92	505
212		4,28	485
213		3,43	491
214		3,16	507
215		3,06	472
216		3,94	469
217		4,02	487
218		3,50	460
219		2,38	430
220		4,44	499
221		4,47	511
222		4,28	499
223		3,35	463
224		4,12	501
225		3,72	447
226		4,01	489

Exemplo N°	Ar	Rt (min)	Obs. Íon de MS
227		3,26	521
228		3,39	535
229		3,63	489
230		4,01	505
231		3,33	487
232		3,34	536
233		3,35	578
234		3,27	536
235		3,31	548
236		3,40	550
237		3,46	511

* Método B de HPLC analítico

** Método C de HPLC analítico

EXEMPLO 238



5

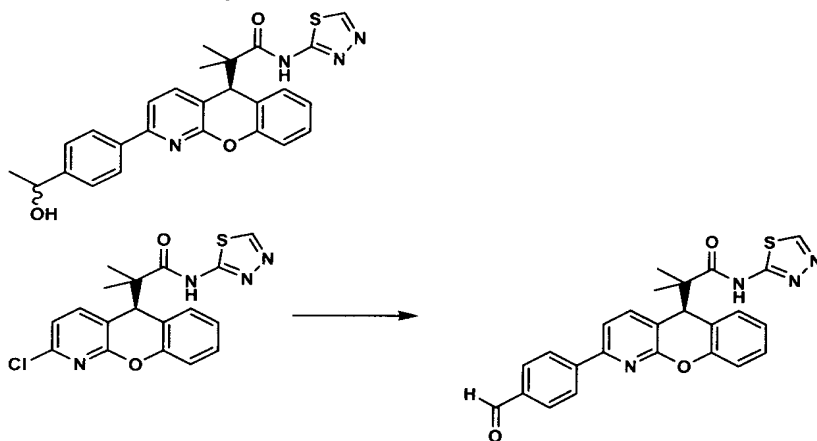
Em uma solução do composto título do Exemplo 231 (11 mg, 0,023 mmol) em benzeno (0,3 mL) e metanol (0,3 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado trimetilsilil diazometano (0,037 mL, 0,2 mmol). A mistu-

ra reacional foi permitida repousar em temperatura ambiente durante 30 min, em seguida extinguida com a adição de 2 gotas de ácido acético glacial. A mistura reacional foi concentrada e purificada por TLC preparativa (0,5 mm de sílica, 100 cm x 100 cm, 40% de acetato de etila em hexanos). A mais

5 baixa das duas faixas foi isolada, produzindo o composto título (6 mg, Y = 52%) como um sólido incolor. MS (ES+) m/z: 501; tempo de retenção de LC: 3,50 min. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 4,71 (s, 1 H) 6,99. 7,05 (m, 1 H) 7,19 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,28. 7,33 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H).

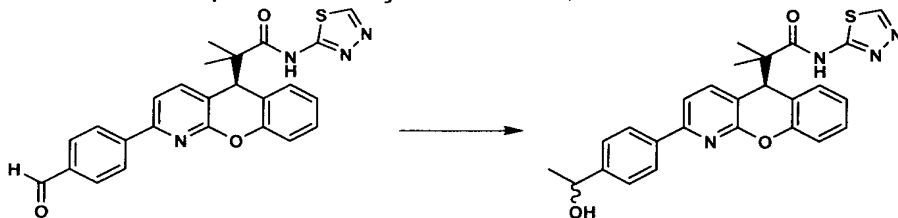
10

EXEMPLO 239



15 Etapa 1

O produto da Etapa 1 foi preparado da maneira descrita acima para a preparação dos compostos título dos Exemplos 169 a 237. MS (ES+) m/z: 457; tempo de retenção de LC: 3,44 min.

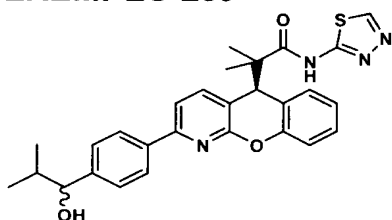


20 Etapa 2

Em uma solução do produto da Etapa 1 (20 mg, 0,044 mmol) em THF (1 mL), foi adicionado brometo de metilmagnésio (3M em éter dietílico, 0,04 mL) gota a gota. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambi-

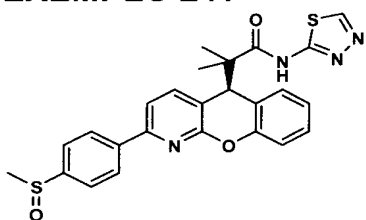
ente durante 1 h, em seguida foi extinguida com a adição de metanol, concentrada e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto título como uma mistura de diastereoisômeros em co-eluição (16 mg, Y = 77%). MS (ES+) m/z: 473; tempo de retenção de LC: 3,34 min.

5 **EXEMPLO 239**



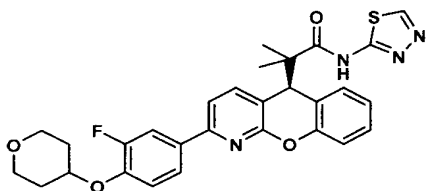
O composto título foi obtido a partir do produto da Etapa 1 do Exemplo 239, da maneira descrita para a preparação do composto título do Exemplo 239. MS (ES+) m/z: 501; tempo de retenção de LC: 3,65 min.

10 **EXEMPLO 241**



Em uma solução do composto título do Exemplo 199 (20 mg, 0,042 mmol) em diclorometano (1 mL) a 0°C, foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (contendo ~30% de ácido 3-clorobenzoico, 10 mg, 0,042 mmol). Depois de 5 min a 0°C, o solvente foi removido e trocado com metanol. Esta solução foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o produto, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir o composto título (10 mg, Y = 39%) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 491; tempo de retenção de LC: 3,08 min.

20 **EXEMPLO 242**

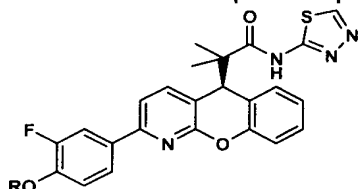


O composto título do Exemplo 223 (21 mg, 0,045 mmol) foi azeotropado até a secar a partir de tolueno, em seguida dissolvido em THF

(0,5 mL). A esta solução foram adicionados sequencialmente, tetraidro-4H-piran-4-ol (0,0065 mL, 0,068 mmol), trifetilfosfina (18 mg, 0,068 mmol) e diisopropildiazodicarboxilato (DIAD) (0,013 mL, 0,068 mmol). A mistura reacional foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 3h e 20 min, em seguida concentrada e purificada por TLC preparativa (sílica, 0,5 mm, 100 cm x 100 cm, 50% de acetato de etila em hexanos), para produzir o composto título (11 mg, Y = 45%) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 547; tempo de retenção de LC: 3,69 min. ¹H NMR (500 MHz, Solvente) δ ppm 1,09 (s, 3 H) 1,17 (s, 3 H) 1,68. 1,75 (m, 1 H) 1,76. 1,83 (m, 1 H) 2,04 - 2,20 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,96 (dd, J = 11,68, 3,71 Hz, 1 H) 4,04 (dd, J = 11,68, 3,71 Hz, 1 H) 4,48 (s, 1 H) 4,77 - 4,86 (m, 1 H) 7,00. 7,05 (m, 2 H) 7,14 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 3 H) 7,29 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,64. 7,68 (m, 1 H) 7,82 (dd, J = 11,96, 2,06 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H).

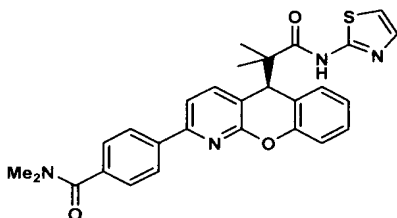
EXEMPLOS 243 A 244

Os seguintes Exemplos 243 a 244 foram preparados da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 242.



Exemplo Nº	R	Rt (min)	Obs. Íon de MS
243	cicloexila	4,20	545
244	ciclopentila	4,13	531

EXEMPLO 245



Etapa 1

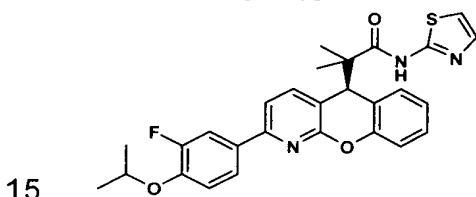
Uma corrente de gás de nitrogênio foi borbulhada através de

mistura do composto título da Preparação 30b (40 mg, 0,13 mmol), ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborônico (50 mg, 0,26 mmol), fosfato de potássio (2,0 M, 0,36 mL) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (15 mg, 0,014 mmol) durante 10 min. A mistura foi em seguida aquecida a 100°C durante 2 h, em seguida filtrada através de um filtro com ponta de seringa (0,45 micron, PTFE) e purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto (245a, ácido (S)-2-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridina-5-il)-2-metilpropanóico, 43 mg, 79% de rendimento) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 417; tempo de retenção de LC: 3,29 min.

10 Etapa 2

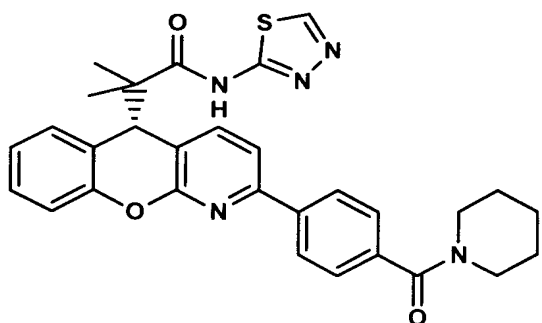
O composto título (245b), foi preparado a partir de 245a, de uma maneira similar como descrito acima para a preparação dos Exemplos 73 a 76. MS (ES+) m/z: 499; tempo de retenção de LC: 3,42 min.

EXEMPLO 246



O composto título foi preparado da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 246. MS (ES+) m/z: 504; tempo de retenção de LC: 4,07 min. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 1,17 (s, 3 H) 1,38 (d, J = 6,10 Hz, 6 H) 4,57 (s, 1 H) 4,58 - 4,66 (m, 1 H) 7,17 (d, J = 7,12 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 3,56 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 9,66 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 12,46, 2,29 Hz, 1 H).

EXEMPLO 247

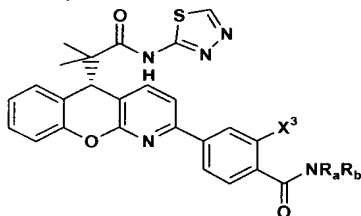


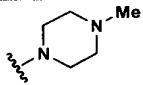
Uma solução do composto título do Exemplo 174 (31 mg, 0,066 mmol), trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol), monoidrato de HOBT (12 mg, 0,086 mmol), EDC (16 mg, 0,086 mmol) e piperidina (0,013 mL, 0,132 mmol) em acetonitrilo (0,5 mL), foi aquecida durante 12 h a 45°C. A purificação por HPLC preparativa produziu o composto título (15 mg, 35%), que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir um sólido amorfo, branco. MS (ES+) m/z: 540; tempo de retenção de LC: 3,57 min.

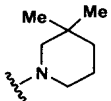
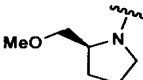
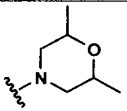
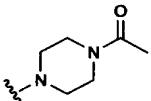
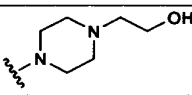
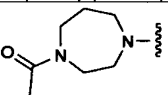
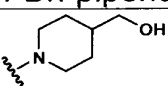
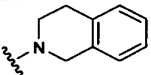
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-D) δ ppm 1,24 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 1,52 (s, 2 H) 1,68 (s, 4 H) 3,35 (s, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,71 (s, 1 H) 6,98 - 7,10 (m, 1 H) 7,19 (d, *J* = 7,12 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J* = 2,54 Hz, 2 H) 7,49 (t, *J* = 8,39 Hz, 3 H) 7,69 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 8,14 Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H)

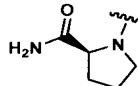
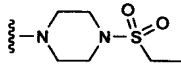
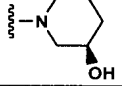
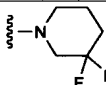
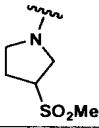
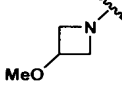
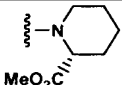
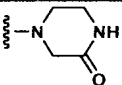
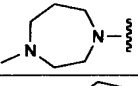
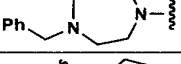
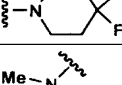
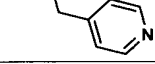
EXEMPLOS 248 A 361

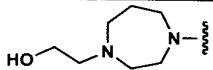
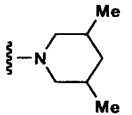
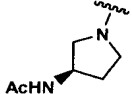
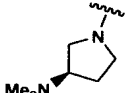
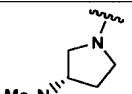
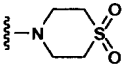
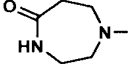
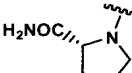
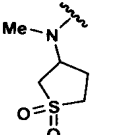
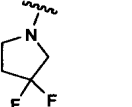
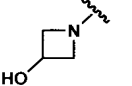
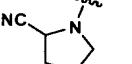
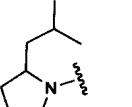
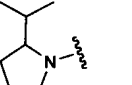
Os seguintes Exemplos 248 a 362 foram preparados a partir dos compostos título dos Exemplos 174 e 213 e Preparações 53 e 54, de uma maneira similar àquela descrita para a preparação do composto título do Exemplo 247.

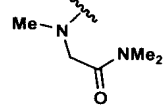
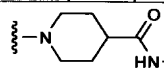
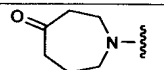
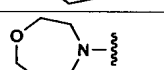
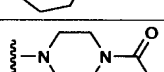
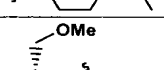
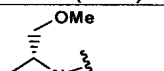
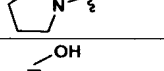
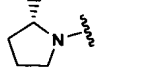
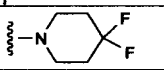
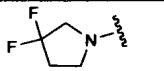
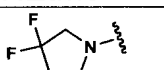
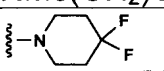
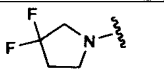


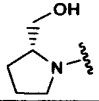
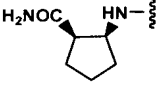
Exemplo N°	NR _a R _b	X ³	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
248	NEt ₂	H	3,66	542
249	piperidina	F	3,66	558
250	NMe ₂	F	3,30	518
251	NMeEt	H	3,38 *	514
252	pirrolidina	H	3,42 *	526
253	NHMe	F	3,16	504
254	NMe(<i>n</i> -Pr)	H	3,53 *	528
255	NMe(Bn)	H	3,73 *	576
256		H	2,66 *	555
257	morfolina	H	3,21 *	542

Exemplo N°	NR _a R _b	X ³	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
258	NMe(<i>i</i> -Pr)	H	3,50 *	528
259	NEt ₂	F	3,56	546
260	NMe ₂	Cl	3,41	534
261	piperidina	H	3,57	540
262	NEt ₂	Ome	3,51	558
263	NEt ₂	Cl	3,67	562
264	piperidina	Cl	3,58	575
265	piperidina	Ome	3,58	570
266	piperidina	F	3,66	558
267	NMe(CH ₂) ₂ CN	H	3,08 *	539
268	4-Me-piperidina	H	3,73 *	554
269	4-OH-piperidina	H	3,11 *	556
270	NMe(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3,80 *	556
271		H	3,81 *	568
272		H	3,49 *	570
273		H	3,49 *	570
274		H	3,04 *	583
275		H	3,30 *	584
276	N(Me)(CH ₂) ₂ Ph	H	3,75 *	590
277		H	3,05 *	597
278	4-Bn-piperidina	H	4,04 *	630
279		H	3,19 *	570
280		H	3,80 *	588
281	4-Ph-piperidina	H	3,92 *	616

Exemplo N°	NR _a R _b	X ³	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
282		H	3,03 *	569
283		H	3,19 *	633
284		H	3,17 *	556
285		H	3,48 *	570
286	NMe(CH ₂) ₂ SO ₂ Me	H	3,03 *	592
287		H	3,49 *	576
288		H	3,00 *	604
289		H	3,30 *	542
290	4-(CF ₃)-piperidina	H	3,71 *	608
291		H	3,59 *	598
292	NMe(n-Bu)	H	3,67 *	542
293	NMeCH ₂ CO ₂ Me	H	3,22 *	558
294	NMe(CH ₂) ₂ OH	H	3,02 *	530
295	NMe(CH ₂) ₂ OMe	H	3,27 *	544
296		H	2,91 *	555
297		H	2,56 *	569
298		H	2,80 *	645
299		H	2,67 *	591
300		H	3,53 *	576
301		H	2,66 *	577

Exemplo N°	NR _a R _b	X ³	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
302	NMe(CH ₂) ₂ O(<i>t</i> -Bu)	H	3,70 *	586
303		H	2,58 *	599
304	N((CH ₂) ₂ OH) ₂	H	2,90 *	560
305		H	3,90 *	568
306		H	3,05 *	583
307		H	2,58 *	569
308		H	2,58 *	570
309	4-OMe-piperidina	H	3,39 *	570
310		H	2,99 *	590
311		H	2,95 *	569
312		H	3,03 *	569
313		H	3,04 *	604
314		H	3,46 *	562
315		H	3,08 *	528
316		H	3,23 *	551
317		H	3,94 *	582
318		H	3,83 *	568

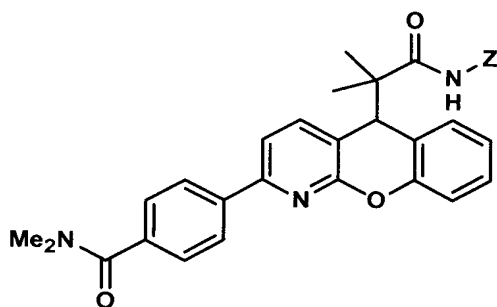
Exemplo N°	NR _a R _b	X ³	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
319		H	3,03 *	571
320	NEt(CH ₂) ₂ OH	H	3,16 *	544
321		H	3,08 *	597
322		H	3,14 *	568
323		H	3,23 *	556
324		F	3,12	601
325		F	3,58	588
326	NMe(CH ₂) ₂ CN	F	3,14	557
327	morfolina	F	3,27	560
328	morfolina	Cl	3,39	576
329	NMe(<i>i</i> -Pr)	F	3,57	546
330		Cl	3,70	604
331		H	3,25	556
332		H	3,25	556
333	pirrolidina	F	3,44	544
334		F	3,61	594
335		F	3,51	580
336	NEtMe	F	3,47	532
337		F	3,69	616
338	NMe(CH ₂)CO ₂ H	H	3,06	544
339		Cl	3,69	610
340		Cl	3,59	596

Exemplo N°	NR _a R _b	X ³	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
341	pirrolidina	Cl	3,57	560
342		F	3,30	574
343	NMe(<i>n</i> -Pr)	F	3,60	546
344		F	3,30	574
345	NMeEt	Cl	3,49	548
346	NMe(<i>n</i> -Pr)	Cl	3,69	562
347	NMe ₂	Ome	3,24	530
348	NHMe	H	3,17	486
349	NHBn	H	XX *	XX
350		H	3,35 *	512
351		H	3,43 *	540
352		H	3,61 *	528
353	NHiPr	H	3,41 *	514
354	NH(CH ₂) ₂ Ph	H	3,74 *	576
355	NH(CH ₂) ₂ Ome	H	3,26 *	530
356	NH(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	H	3,70 *	542
357	NH(CH ₂) ₂ OH	H	3,06 *	516
358	NH(<i>n</i> -Pr)	H	3,45 *	514
359	NH(CH ₂) ₃ OH	H	3,15 *	530
360		H	3,36 *	583
361	NHMe	OMe	3,30	516

* Método B de HPLC analítico

EXEMPLOS 362 A 368

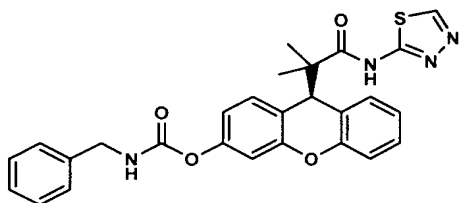
Os seguintes compostos 362 a 368 foram preparados a partir do composto título da Preparação 57, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título da Preparação 53a.



Exemplo N°	Z	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
362	<i>t</i> -Bu	2,47 *	472
363		2,41 *	513
364		2,45 *	513
365		2,59 *	527
366		1,98 *	496
367	CH ₂ CF ₃	2,29 *	498
378		2,07 *	514

* Método B de HPLC analítico

EXEMPLO 369



- 5 Em uma solução do produto do Exemplo 90 (20 mg, 0,054 mmol) em dioxano (1 mL), foi adicionado diisopropiletilamina (0,028 mL, 0,163 mmol) e (isocianatometil)benzeno (6,8 µL, 0,054 mmol), respectivamente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reacional foi purificada por HPLC prep., para produzir benzilcarbamato
- 10 (S)-9-(1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-9H-xanten-3-ila puro (17 mg, 62% de rendimento): MS (E⁺) m/z: 501 (M+H)⁺; tempo de retenção de LC: 3,54 min.

EXEMPLOS 370 A 372

Os seguintes Exemplos 370 a 372 foram preparados da maneira descrita acima para a preparação do composto título do Exemplo 369.

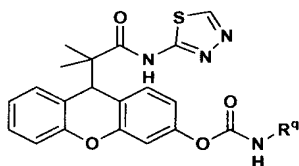
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	m/z (M+H) ⁺
370		3,61	467
371		3,27	439
372		3,36	491

5

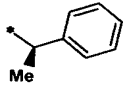
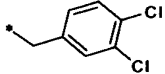
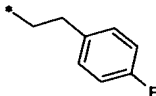
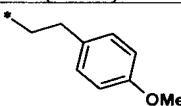
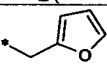
EXEMPLOS 373 A 393

Os seguintes compostos 373 a 393 foram preparados a partir do produto da Etapa 2 do Exemplo 101 (101b), da maneira descrita acima para a preparação dos compostos título dos Exemplos 370 a 372, utilizando aminas comercialmente disponíveis.

10

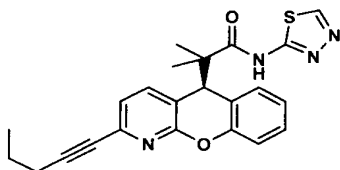


Exemplo N°	Rq	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
373	cicloexila	2,69 *	493
374	<i>n</i> -octila	3,31 *	523
375	(CH ₂) ₂ Ph	2,61 *	515
376		2,59 *	521
377		2,55 *	519

Exemplo N°	Rq	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
378		2,63 *	515
379		2,87 *	569
380	(CH ₂) ₃ Ph	2,74 *	529
381		2,61 *	533
382	<i>t</i> -Bu	2,57 *	467
383	CH(CH ₃)Et	2,51 *	467
384		2,57 *	545
385	Cicloexila	3,90	493
386	Me	3,23	425
387	Et	3,26	439
388	<i>n</i> -Bu	3,61	467
389	CH ₂ Ph	3,60	501
390	(<i>p</i> -OMe)Ph	3,56	517
391	(<i>p</i> -OMe)PhCH ₂	2,54 *	531
392	CH ₂ (cicloexil)	2,92 *	507
393		2,36 *	491

* Método B de HPLC analítico

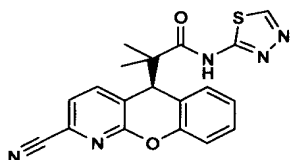
EXEMPLO 394



5 Uma mistura do composto título da Preparação 53a (42 mg, 0,11 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (7,6 mg, 0,011 mmol) e iodeto cuproso (2,1 mg, 0,011 mmol) em diisopropilamina (0,39 mL) e DMF (0,49 mL), foi purgada com uma corrente de nitrogênio durante 30 min. 1-Pentina (0,012 mL, 0,12 mmol), foi em seguida adicionada gota a gota por meio de seringa. A mistura foi aquecida com agitação sob nitrogênio a 80°C durante

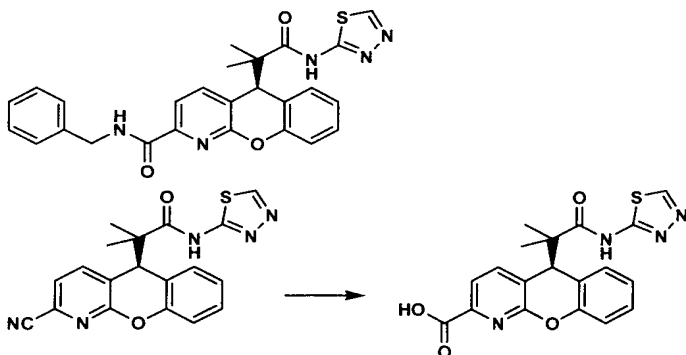
3 h e 20 min, em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir um óleo, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para produzir um sólido quase branco (4,4 mg, 10% de Y). MS (ES+) m/z: 420 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,63 min.

5 EXEMPLO 395



Uma corrente de gás de nitrogênio foi borbulhada através de uma mistura do produto da Preparação 53a (50 mg, 0,13 mmol), Zn (CN)₂ (31 mg, 0,26 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (30 mg, 0,026 mmol) em DMF (1 mL) durante 10 min. A mistura foi aquecida a 100°C durante 2,5 h, em seguida filtrada através de um filtro com ponta de seringa (0,45 micron, PTFE) e purificada por HPLC preparativa, produzindo material que continha óxido de trifenilfosfina residual. O material semi-purificado também foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (12 g de sílica, 60% de acetato de etila em hexano para 70% de acetato de etila em hexanos), para produzir o composto título (21 mg, Y = 43%) como um pó branco. MS (ES+) m/z: 378 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,90 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,12 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 4,66 (s, 1 H) 7,14 (t, J = 7,38 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,37 (t, J = 8,65 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H)

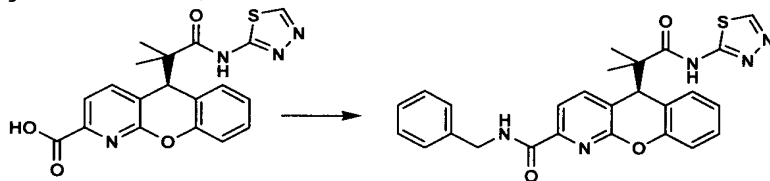
EXEMPLO 396



Etapa 1

25 Uma suspensão do composto título do Exemplo 395 (8 mg,

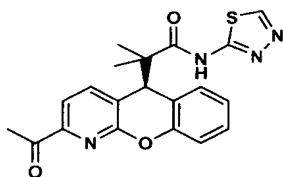
0,021 mmol) em 1,4-dioxano (0,20 mL) e KOH aquoso (4N, 0,053 mL), foi aquecida a 80°C durante 4,5 h. A mistura reacional foi em seguida dividida entre acetato de etila e 1N de HCl aquoso. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada, para produzir o produto (398a) como um sólido branco (7 mg, Y = 84%). MS (ES+) m/z: 397 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,75 min.



Etapa 2

Em uma sol. do produto da Etapa 1 (396a) (10 mg, 0,025 mmol) em acetonitrilo (1 mL), foram adicionados benzilamina (2,70 mg, 0,025 mmol), diisopropiletilamina (0,013 mL, 0,076 mmol) e cloridrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (7,25 mg, 0,038 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (5,79 mg, 0,038 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 2h com agitação, em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o produto desejado, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para proporcionar o composto título (12,25 mg, Y = 86%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 486 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,47 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 (d, J = 5,54 Hz, 6 H) 4,51 - 4,66 (m, 2 H) 4,68 (s, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 1 H) 7,11 - 7,34 (m, 8 H) 7,74 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 8,15 (t, J = 6,04 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 397



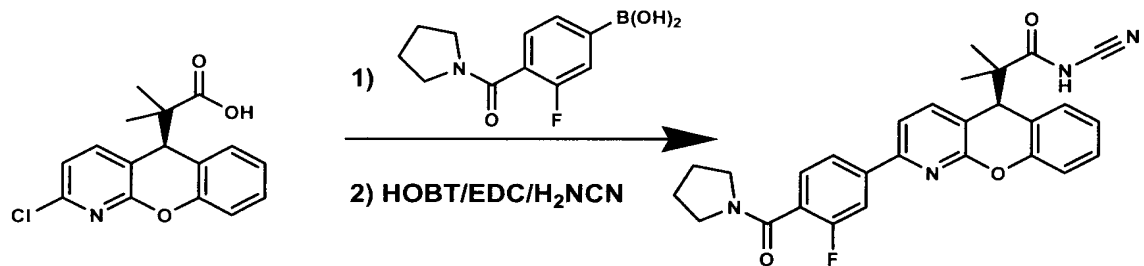
Veja Jean-Yves Legros e outro *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2507. Em uma solução do produto da primeira etapa da Preparação 53 (53a) (30 mg, 0,078 mmol) em tolueno (1 mL), foram adicionados trifenilfosfina (2,03 mg, 0,008 mmol) e Pd(dba)₂ (7,10 mg, 0,008 mmol). A mistura resultante foi agi-

tada em temperatura ambiente sob argônio (borbulhando) durante 15 min. Tributyl(1-etoxivinil)estano (28,0 mg, 0,078 mmol), foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 110°C durante 3 h, em seguida resfriada em temperatura ambiente. Três gotas de 1M de HCl foram adicionadas, e a agi-

5 tação foi continuada durante 10 min em temperatura ambiente. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo suspenso em metanol, em seguida filtrado através de um filtro com ponta de seringa (0,45 micron, PTFE) e purificado por HPLC preparativa, para proporcionar o produto, que foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água, para proporcionar o composto título como um sal

10 de TFA. (22 mg, Y = 72%). MS (ES+) m/z: 395 (M+H); tempo de retenção de LC: 4,60 min. ¹H NMR (400 MHz, clorofórmio-D) δ ppm 1,16 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 4,72 (s, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 1 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 7,73 (s, 2 H) 8,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 398



Etapa 1

Uma mistura do produto da Preparação 30b (800 mg, 2,6 mmols), ácido 3-fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborônico (1,7 g, 7,2 mmols), solução aquosa de 2 M de fosfato de potássio (9 mL, 18 mmols) e

20 DMF (24 mL), foi borbulhada com nitrogênio durante 5 min, antes de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (300 mg, 0,26 mmol), ter sido adicionado. A mistura foi borbulhada com nitrogênio durante um adicional de 5 min. A mistura reacional foi agitada a 90°C sob nitrogênio durante 3 hr, antes de concentra-

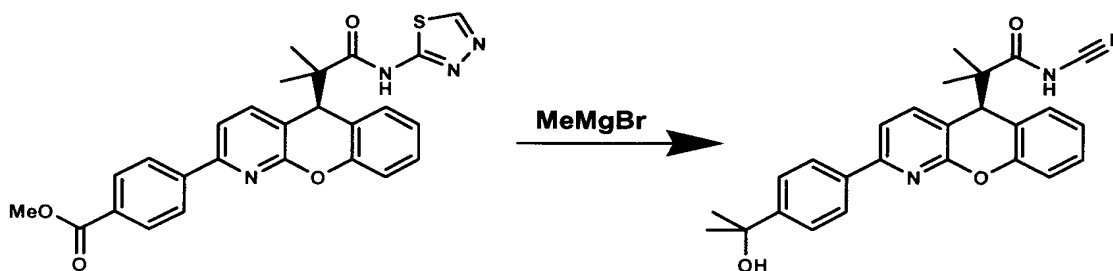
25 da em vácuo. O resíduo foi misturado com água (50 mL), lavado com mistura 1:1 de acetato de etila/heptano (30 mL). A mistura orgânica foi extraída com água (3 x 15 mL). As soluções aquosas combinadas foram descoloridas com carvão ativo, neutralizadas em pH = 6-7 com solução de HCl aquosa de 6N (4 mL) e em seguida de solução de ácido cítrico aquosa a 10%. Acetato

de etila (15 mL), foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 hr. O sólido formado foi filtrado, lavado com água (3 x 2 mL) e acetato de etila (2 x 1 mL) e secado, para produzir o produto (1,1 g, Y = 88%) como um sólido branco. MS (E+) m/z: 461 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,41 min.

5 Etapa 2

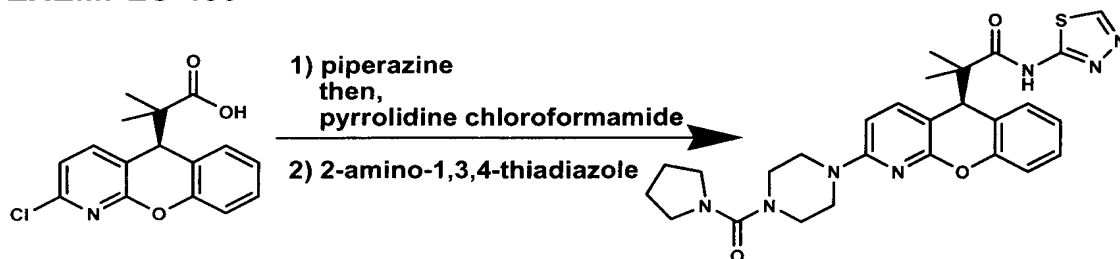
Em uma mistura agitada do produto da Etapa 1 (398a) (33 mg, 0,072 mmol), hidrato de HOBT (22 mg, 0,14 mmol), acetonitrilo anidro (1 ml) e N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,72 mmol), foi adicionado EDC (41 mg, 0,22 mmol) em RT sob nitrogênio. A mistura foi agitada em RT durante a
 10 noite antes de concentrada. O resíduo foi dividido entre diclorometano (1 mL) e água (2 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (2 x 1 mL). As soluções orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄). Cromatografia flash em sílica gel (20=>100% de acetato de etila em hexanos) produziu o éster de HOBT, que foi dissolvido em THF (2 mL). A
 15 solução obtida e 2 N de NaOH aquoso (0,11 ml, 0,22 mmol), foram adicionados gota a gota a uma solução de cianamida vigorosamente agitada (20 mg, 0,48 mmol) em água (2,5 ml) simultaneamente a 0°C. A mistura reacional foi em seguida agitada em RT durante 1,5 h e concentrada em vácuo para re-
 20 mover THF. O resíduo aquoso foi lavado com éter dietílico (3 mL), neutralizado com 6N de HCl aquoso (0,036 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 1 mL). Os extratos de acetato de etila combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA)
 25 produziu o produto título (20 mg, Y = 47%) como um sal de TFA. MS (E+) m/z: 485 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,22 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,91 - 8,01 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,54 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,41 (td, J = 7,70, 1,50 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,23 (td, J = 7,37, 1,13 Hz, 1 H) 4,46 (s, 1 H) 3,63 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 3,39 (t, J = 6,55 Hz, 2 H)
 30 1,99 - 2,06 (m, 2 H) 1,91 - 1,98 (m, 2 H) 1,06 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H).

EXEMPLO 399



Em uma solução clara do composto título do Exemplo 192 (sal de TFA, 13 mg, 0,022 mmol) em THF anidro (1 mL), foi adicionada solução de brometo de metilmagnésio (3 M em éter dietílico, 0,25 mL, 0,75 mmol) gota a gota a -78°C sob nitrogênio. A mistura foi agitada à mesma temperatura durante 20 min antes de acetato de etila (0,2 mL) ter sido adicionado para extinguir a reação a -78°C . Depois que a mistura reacional foi agitada em RT durante 10 min, ácido acético (0,06 mL), foi adicionado. Concentração em vácuo e purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA) produziu o composto título (sal de TFA, 4,5 mg, $Y = 32\%$) como um sólido branco. MS (E^+) m/z : 428 ($\text{M}+\text{H}$); tempo de retenção de LC: 3,18 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,00 (dt, $J = 8,60$, 2,00 Hz, 2 H) 7,80 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H) 7,62 (dt, $J = 8,60$, 2,00 Hz, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,22 (td, $J = 7,40$, 1,20 Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) 1,58 (s, 6 H) 1,06 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H).

EXEMPLO 400



20 LEGENDA DA FIGURA:

- piperazina
- em seguida,
- cloroformamida de pirrolidina
- 2-amino-1,3,4-tiadiazol

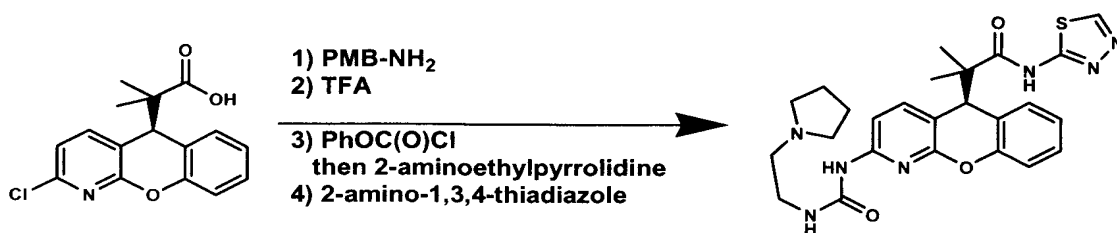
Etapa 1

Uma mistura do produto da Preparação 30b (14 mg, 0,046 mmol) e piperazina (140 mg, 1,6 mmol) em um tubo selado, foi aquecida a 150°C sob nitrogênio durante 30 min. A maior parte da piperidina foi em seguida removida a 160°C, passando-se a corrente de nitrogênio através da mistura para obter um sólido que foi dissolvido em diclorometano anidro (1 mL). Cloreto de 1-pirrolidinacarbonila (0,1 mL, 0,9 mmol), foi adicionado gota a gota, seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL). A mistura foi agitada em RT durante 2 h, extinguida com solução de hidróxido de sódio aquosa (1 M, 1 mL), concentrada em vácuo e purificada utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o produto (sal de TFA, 20 mg, Y = 77%) como um sólido branco. MS (E+) m/z: 451 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,32 min.

Etapa 2

Uma mistura do produto da Etapa 1 (400a) (20 mg, 0,052 mmol), 2-amino-1,3,4-tiadiazol (18 mg, 0,18 mmol), hidrato de HOBt (14 mg, 0,09 mmol), diisopropiletilamina (0,093 mL, 0,53 mmol) e EDC (27 mg, 0,14 mmol) em acetonitrilo anidro (1,0 mL), aquecido durante 3 h a 80°C. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o produto título (sal de TFA, 12 mg, Y = 50%) como um sólido branco. MS (E+) m/z: 534 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,26 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 7,38 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,18, 1,13 Hz, 2 H) 7,04 (td, J = 7,50, 1,30 Hz, 1 H) 6,52 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 4,43 (s, 1 H) 3,54 - 3,59 (m, 4 H) 3,38 - 3,44 (m, 8 H) 1,85 - 1,90 (m, 4 H) 1,12 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H).

EXEMPLO 401



LEGENDA DA FIGURA:

- em seguida,

- 2-aminoetilpirrolidina

5 - 2-amino-1,3,4-tiadiazol

Etapa 1

Uma mistura do produto da Preparação 30b (50 mg, 0,17 mmol) e (4-metoxifenil)metanamina (0,4 mL), agitada a 150°C sob nitrogênio durante 26 hr. A mistura foi concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparativa. O produto (60 mg, Y = 62%), foi obtido como um sólido, sal de TFA. MS (E+) m/z: 405 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,34 min.

Etapa 2

Uma mistura do produto da Etapa 1 (23 mg, 0,044 mmol), diclorometano (0,5 mL) e TFA (0,5 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 3 hr antes de concentrar em vácuo. O resíduo foi misturado com acetato de etila (0,5 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (0,5 mL). Carbonato de potássio sólido foi adicionado para tornar a mistura básica. A solução aquosa foi separada, neutralizada com 10% de solução de ácido cítrico aquosa e extraída com acetato de etila (3 x 0,5 mL). Os extratos de acetato de etila combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados para produzir um óleo. MS (E+) m/z: 285 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,21 min.

Etapa 3

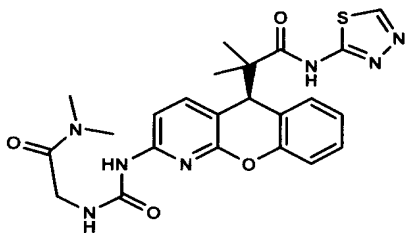
O produto anterior da Etapa 2 foi misturado com piridina (0,08 mL, 1 mmol) e diclorometano anidro (0,5 mL). Cloroformato de fenila (0,03 mL, 0,24 mmol), foi adicionado a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 0°C durante 40 min, antes de 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0,15 mL, 1,2 mmol), ter sido adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100°C (diclorometano foi destilado durante o aquecimento), agitada a 100°C durante 40 min, e em

seguida concentrada em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu um sólido (sal de 2TFA, 17 mg, Y = 59% durante a etapa 2 + 3). MS (E+) m/z: 425 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,29 min.

Etapa 4

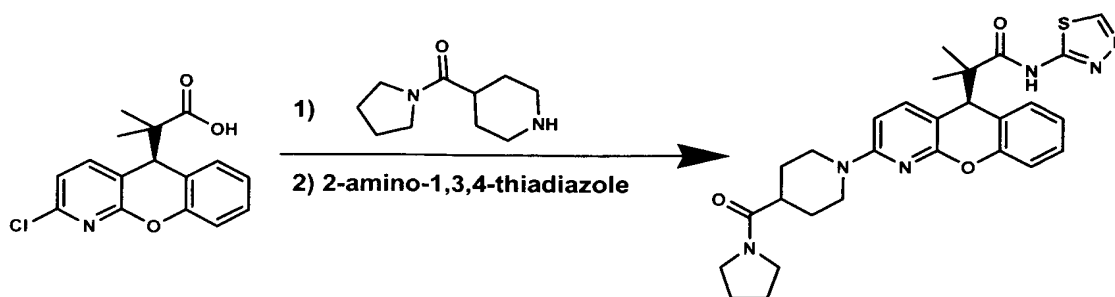
Uma mistura do produto da Etapa 3 (16 mg, 0,025 mmol), 2-amino-1,3,4-tiadiazol (15 mg, 0,15 mmol), hidrato de HOBT (13 mg, 0,086 mmol), piridina (0,12 mL, 1,5 mmol) e EDC (24 mg, 0,12 mmol) em acetoni-
trilo (1,0 mL), aquecido durante 6 h a 80°C. Concentração em vácuo e purifi-
cação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10
min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B:
90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o produto título que foi
liofilizado, para produzir um sólido branco (7 mg, Y = 37%) como um sal de 2
TFA. MS (E+) m/z: 508 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,30 min. ¹H NMR
(400 MHz, MeOD) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 7,54 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,32 - 7,37
(m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,11 (td, J = 7,40, 1,40 Hz, 1 H) 6,83 (d, J =
8,31 Hz, 1 H) 4,51 (s, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,74 (t, J = 5,54 Hz, 2 H) 3,44
(t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 2,18 (br. s., 2 H) 1,99 - 2,09 (m, 2 H)
1,15 (s, 3 H) 1,07 - 1,12 (m, 3 H).

EXEMPLO 402



O composto título foi preparado, da mesma maneira como des-
crito para a preparação do composto título do Exemplo 401. MS (E+) m/z:
496 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,76 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD)
δ ppm 9,09 (s, 1 H) 7,49 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,17 - 7,26
(m, 2 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 4,48 (s, 1 H) 4,24 (s,
2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 1,12 (s, 3 H).

EXEMPLO 403



LEGENDA DA FIGURA:

- 2-amino-1,3,4-thiadiazol

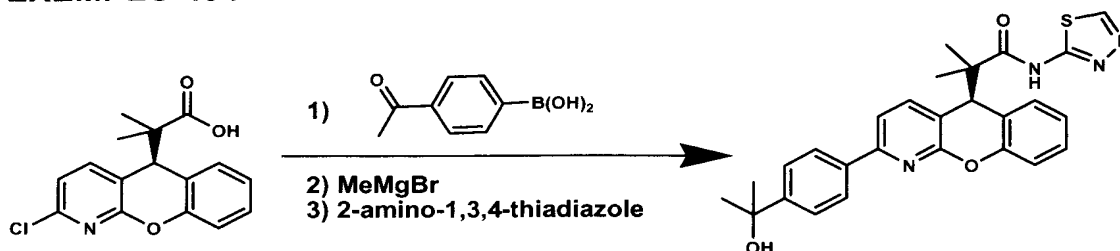
Etapa 1

5 Uma mistura do produto da Preparação 30b (14 mg, 0,046 mmol), piperidin-4-il(pirrolidin-1-il)metanona (95 mg, 0,521 mmol) e DMA anidroso (0,1 mL), foi agitada a 150°C sob nitrogênio durante 3 hr. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o produto (sal de TFA, 22 mg, Y = 85%) como um sólido. MS (E⁺) m/z: 450 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,16 min.

Etapa 2

15 A etapa foi concluída, da mesma maneira como descrito no Exemplo 400, Etapa 2, para obter o composto título como um sólido branco, um sal de TFA. MS (ES⁺) m/z: 533 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,15 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,03 (td, J = 7,40, 1,20 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 4,42 (s, 1 H) 4,35 (d, J = 13,35 Hz, 2 H) 3,62 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 3,41 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 2,93 (t, J = 12,72 Hz, 2 H) 2,75 - 2,84 (m, 1 H) 1,96 - 2,04 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 1,12 (br. s., 3 H) 1,11 (br. s., 3 H).

EXEMPLO 404



LEGENDA DA FIGURA:

- 2-amino-1,3,4-tiadiazol

Etapa 1

Uma mistura do produto da Preparação 30b (45 mg, 0,15 mmol),
5 ácido 4-acetilfenilborônico (73 mg, 0,44 mmol), solução aquosa de 2 M de
fosfato de potássio (0,52 mL, 1,0 mmol) e DMF (1 mL), foi borbulhada com
nitrogênio durante 5 min, antes de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (13 mg,
0,011 mmol), ter sido adicionado. A mistura foi borbulhada com nitrogênio
10 durante um adicional de 5 min. Depois de agitada a 90°C sob nitrogênio du-
rante 1,5 h, a mistura foi dividida entre solução de bicarbonato de sódio a-
quosa saturada (3 mL) e éter dietílico (4 mL). O aquoso foi separado, acidifi-
cado em pH = 6 e extraído com acetato de etila (3 x 2 mL). Os extratos de
acetato de etila combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados em
vácuo, para produzir a mistura de produto como um líquido.

Etapa 2

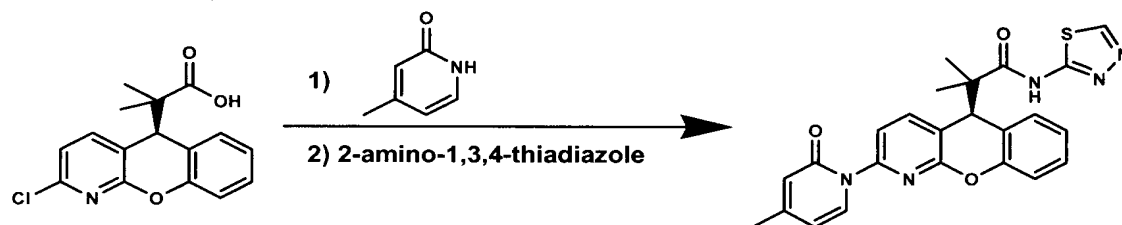
A mistura de produto da Etapa 1 foi dissolvida em THF anidroso
(2 mL) e tratada com solução de brometo de metil magnésio (3 M em éter
dietílico, 0,49 mL, 1,5 mmol) a -78°C sob nitrogênio. Depois que a mistura foi
agitada em RT durante 30 min, solução de ácido cítrico aquosa a 10% foi
20 adicionada para tornar o pH = 6. A mistura foi extraída com acetato de etila
(3 x 1 mL). Os extratos de acetato de etila combinados foram secados
(Na₂SO₄) e concentrados em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase
reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH:
90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1%
25 de TFA) produziu o produto (sal de TFA, 34 mg, Y = 44% durante as etapas
1 + 2) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 404 (M+H); tempo de retenção
de LC: 3,33 min.

Etapa 3

Uma mistura do produto da Etapa 2 (18 mg, 0,045 mmol), 2-
30 amino-1,3,4-tiadiazol (23 mg, 0,22 mmol), hidrato de HOBt (17 mg, 0,11
mmol), diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,67 mmol) e EDC (34 mg, 0,18 mmol)
em acetonitrilo anidroso (1,0 mL), agitada a 80°C durante 1 h, e em RT du-

rante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi misturado com acetato de etila (2 mL), lavado com água (1 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (2 x 1 mL), secado em sulfato de sódio e concentrado em vácuo. A purificação utilizando TLC prep. produziu o produto (12 mg, Y = 47%) como um sólido. MS (ES+) m/z: 487 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,34 min. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ ppm 8,91 (s, 1 H) 8,01 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,56 Hz, 2 H) 7,50 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,24 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 1 H) 4,82 (s, 1 H) 1,62 (s, 6 H) 1,30 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H).

EXEMPLO 405



LEGENDA DA FIGURA:

- 2-amino-1,3,4-tiadiazol

15 Etapa 1

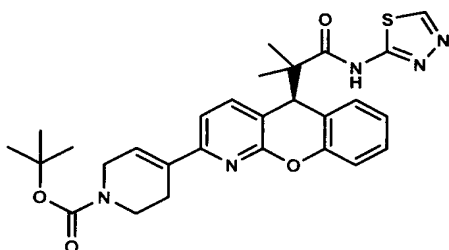
Na mistura do produto da Preparação 30b (15 mg, 0,049 mmol), 4-metilpiridin-2(1H)-ona (11 mg, 0,099 mmol), iodeto de cobre(I) (4,7 mg, 0,025 mmol) e carbonato de potássio (20 mg, 0,15 mmol), foi adicionada uma solução de N,N'-dimetilcicloexano-1,2-diamina (11 mg, 0,077 mmol) em DMA anidroso (0,2 mL) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 120°C durante 6 h e a 60°C durante a noite. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) e neutralização, produziu o produto (7 mg, Y = 40%) como um sólido. MS (ES+) m/z: 377 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,94 min.

Etapa 2

A etapa foi concluída, da mesma maneira como descrito no Exemplo 400, etapa 2, para obter o produto como um sólido, um sal de TFA. MS (ES+) m/z: 460 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,88 min. ¹H NMR (400

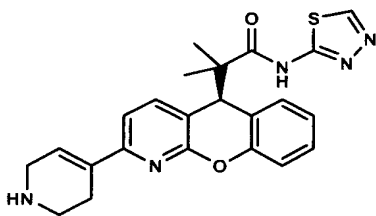
MHz, MeOD) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,36 (t, J = 7,68 Hz, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,22 (br. s., 1 H) 7,11 (t, J = 7,30 Hz, 1 H) 6,45 (br. s., 1 H) 6,40 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,17 (s, 3 H).

5 EXEMPLO 406



O composto título foi preparado a partir do isômero S da Preparação 30 (30b) da maneira descrita para a preparação do composto título do Exemplo 162, utilizando éster de pinacol de ácido (N-*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borônico comercialmente disponível. MS (ES+) m/z : 534 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,67 min. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 12,14 (br. s., 1 H) 8,93 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 3 H) 7,12 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 6,72 (br. s., 1 H) 4,89 (s, 1 H) 4,14 (br. s., 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 2 H) 2,63 (br. s., 2 H) 1,49 (s, 9 H) 1,28 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H).

EXEMPLO 407

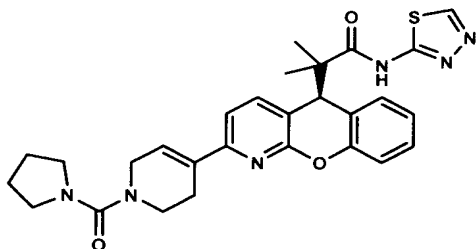


O composto título do Exemplo 406 (57 mg, 0,11 mmol), foi misturado com diclorometano (6 mL) e TFA (3 mL). A mistura foi agitada em RT durante 1 h, antes de concentrado em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA) produziu o composto título (sal de 2 TFA, 47 mg, Y = 67%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z : 434 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,19 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,10 (s, 1 H) 7,65 (d, J =

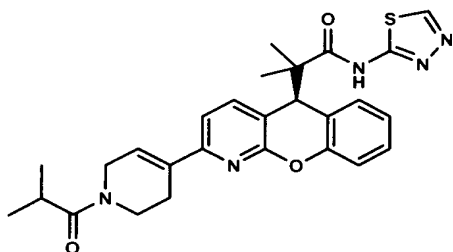
7,81 Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,81$ Hz, 2 H) 7,23 (td, $J = 7,93$, 1,26 Hz, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 6,69 - 6,74 (m, 1 H) 4,60 (s, 1 H) 3,88 - 3,94 (m, 2 H) 3,47 (t, $J = 6,17$ Hz, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 1,17 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H).

EXEMPLO 408

5



Em uma solução agitada do composto título do Exemplo 407 (14 mg, 0,021 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,1 mL) em THF anidroso (1 mL), foi adicionado cloreto de 1-pirrolidinacarbonila (0,01 mL, 0,09 mmol) sob nitrogênio. A mistura foi agitada em RT durante 45 min, antes de água (0,1 mL) e metanol (1 mL), terem sido adicionados para extinguir a reação. A mistura foi concentrada em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o composto título (sal de TFA, 10 mg, Y = 73%) como um sólido. MS (ES+) m/z: 531 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,36 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8 ppm 9,09 (s, 1 H) 7,61 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 3 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 6,69 (br. s., 1 H) 4,57 (s, 1 H) 4,01 - 4,05 (m, 2 H) 3,53 (t, $J = 5,54$ Hz, 2 H) 3,39 - 3,45 (m, 4 H) 2,66 (br. s., 2 H) 1,85 - 1,91 (m, 4 H) 1,15 (s, 3 H) 1,12 (s, 3 H).

20 **EXEMPLO 409**

Em uma solução agitada de hidrato de HOBt (20 mg, 0,13 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,57 mmol) em acetonitrilo anidroso (1 mL), foi adicionado cloreto de isobutirila (0,010 mL, 0,095 mmol)

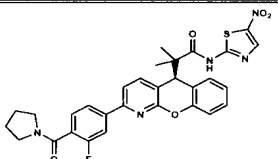
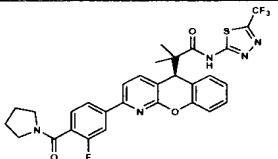
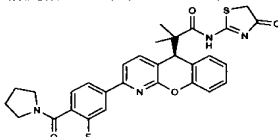
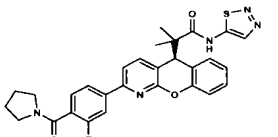
1

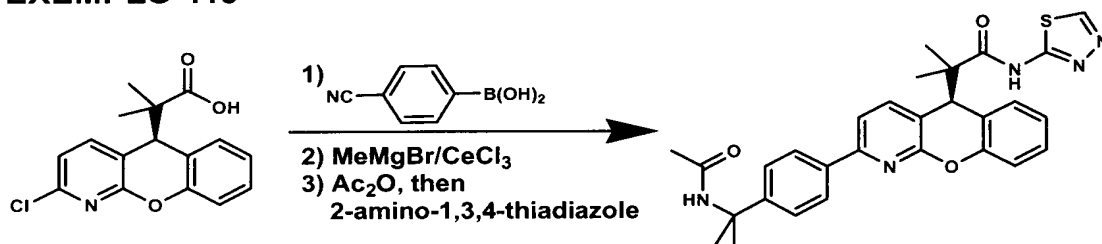
1

EXEMPLOS 411 A 414

Os seguintes Exemplos 411 a 414 foram preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 410.

5

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
411		3,78	588
412		3,88	612
413		3,38	559
414		3,49	544

EXEMPLO 415**LEGENDA DA FIGURA:**

- 10 - em seguida,
 - 2-amino-1,3,4-thiadiazol

Etapas 1

Uma mistura do produto da Preparação 30b (183 mg, 0,60 mmol), ácido 4-cianofenilborônico (240 mg, 1,6 mmol), solução aquosa de 2 M de fosfato de potássio (2,1 mL, 4,2 mmols) e DMF (6 mL), borbulhado com

15

nitrogênio durante 5 min antes de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (70 mg, 0,060 mmol), ter sido adicionado. Depois de borbulhada com nitrogênio durante um adicional de 5 min, a mistura reacional foi agitada a 90°C sob nitrogênio durante 4 h. A mistura foi concentrada em vácuo, misturada com água (5 mL), neutralizada com solução de HCl aquosa de 6N e extraída com acetato de etila (3 x 2 mL). Os extratos de acetato de etila combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA) produziu o produto (195 mg, Y = 87%) como um sólido. MS (ES+) m/z: 371 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,41 min.

Etapas 2

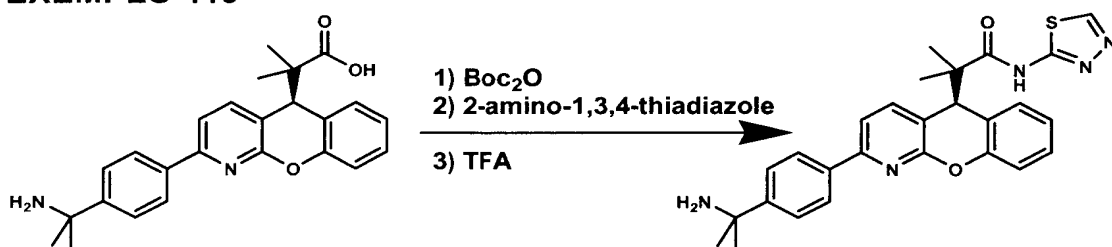
Em um cloreto de cério(III) agitado (340 mg, 1,4 mmol) em um frasco seco, foi adicionado THF anidro (6 mL) sob nitrogênio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 min antes de metilítio (0,85 mL, 1,4 mmol), ter sido adicionado gota a gota a -78°C sob nitrogênio. Depois que a mistura foi agitada a -78°C durante 40 min, o produto da Etapa 1 (93 mg, 0,25 mmol), foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 40 min, e em RT durante 2 hr antes de água (3 mL), ter sido adicionada. A camada aquosa foi neutralizada com ácido cítrico aquoso a 10% em pH = 8, extraída com acetato de etila (2 x 2 mL) e em seguida neutralizada com ácido cítrico aquoso a 10% em pH = 6, extraída com acetato de etila (2 x 2 mL). As soluções orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (1,8 mL) e ácido trifluoroacético (0,2 mL). A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA) produziu o produto (sal de TFA, 18 mg, Y = 14%) como um sólido amarelo. (ES+) m/z: 403 (M+H); tempo de retenção de LC: 2,46 min.

Etapas 3

Em uma solução clara do produto da Etapa 2 (8,0 mg, 0,015 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,57 mmol) em diclorometano

anidroso (1 mL), foi adicionado anidrido acético (10 μ L, 0,11 mmol) sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada em RT durante 1 hr e concentrada em vácuo. O resíduo foi misturado com MeCN anidroso (1 mL), HOBT (40 mg, 0,26 mmol), 2-amino-1,3,4-tiadiazol (60 mg, 0,59 mmol), EDC (100 mg, 0,52 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,1 mmol). Depois de agitada a 80°C sob nitrogênio durante 2 hr, a mistura foi concentrada, misturada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL) e extraída com diclorometano (3 x 1 mL). Os extratos de cloreto de metileno combinados foram secados (Na_2SO_4). Purificação por cromatografia *flash* (0% a 100% de acetato de etila em hexanos em seguida 0=>10% de MeOH em acetato de etila) proporcionou um produto cru que foi purificado utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA), para produzir o composto título (sal de TFA, 3 mg, Y = 30%). MS (ES+) m/z: 528 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,24 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,10 (s, 1 H) 7,94 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,36 (t, J = 7,68 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,10 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 1,96 (s, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 1,18 (s, 3 H) 1,16 (s, 3 H)

EXEMPLO 416



LEGENDA DA FIGURA:

- 2-amino-1,3,4-tiadiazol

Etapa 1

Em uma solução agitada do produto da Etapa 2 no Exemplo 415 (415b) (12 mg, 0,024 mmol), dioxano (0,5 mL), NaOH (0,097 mL, 0,048 mmol) e acetonitrilo (2 mL), foi adicionado Boc_2O (8,4 μ L, 0,036 mmol). A mistura reacional foi agitada em RT durante 4 h. Depois que mais Boc_2O (30 mg) foi adicionado, a mistura foi agitada em RT durante 2 hr, e em seguida

5

A etapa foi concluída, da mesma maneira como descrito no Exemplo 400, etapa 2, utilizando o produto da Etapa 1 (416a).

10

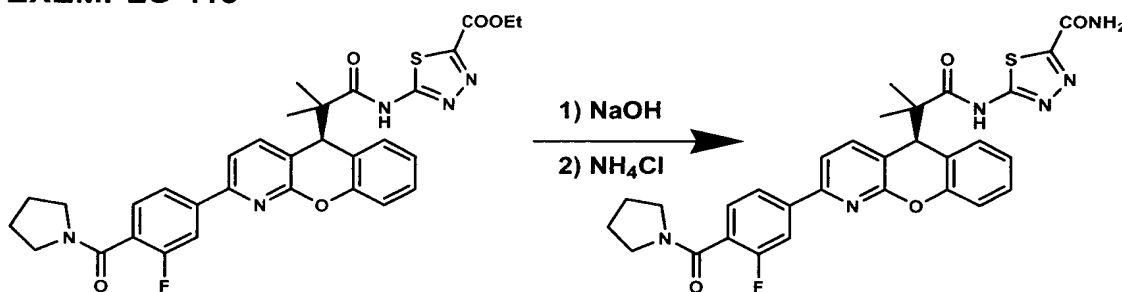
15

CCOC(=O)c1nn[nH]c1NC(=O)[C@H](C)(C)c2c3ccccc3c(oc2n3)c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCC5

25

e acetato de etila (15 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As soluções orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia *flash* (20-100% de acetato de etila em hexanos) produziu o produto título (410 mg, Y = 77%) como um sólido amarelo. MS (ES+) m/z: 616 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,70 min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 10,16 (br. s., 1 H) 8,04 (br. s., 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 7,53 (t, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,31 - 7,34 (m, 2 H) 7,22 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,05 (ddd, J = 7,87, 5,10, 3,15 Hz, 1 H) 4,86 (s, 1 H) 4,56 (q, J = 7,13 Hz, 2 H) 3,68 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 3,36 (t, J = 6,55 Hz, 2 H) 1,87 - 2,06 (m, 4 H) 1,48 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 1,35 (s, 3 H) 1,23 (s, 3 H).

EXEMPLO 418



Etapa 1

Em uma solução agitada do composto título do Exemplo 417 (183 mg, 0,30 mmol) em MeOH (1,5 mL), foi adicionada solução de hidróxido de sódio aquosa de 1M (1,0 ml, 1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada em RT durante 1,5 hr, antes de concentrada sob pressão reduzida para remover metanol, e liofilizada para remover água, para produzir um sólido amarelo (207 mg).

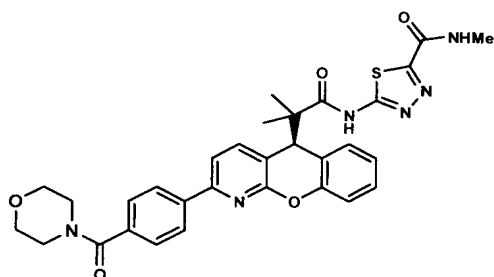
Etapa 2

Em um frasco seco foram adicionados o produto da Etapa 1 (21 mg, 0,029 mmol) cloreto de amônia (18 mg, 0,34 mmol), N,N-diisopropiletilamina (50 μL , 0,29 mmol) e DMF anidroso (0,3 mL) em RT sob nitrogênio. A mistura foi agitada em RT durante 2 min, antes de PyBOP (20 mg, 0,038 mmol), ter sido adicionado. A mistura foi agitada em RT durante 1 h. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, sol-

5

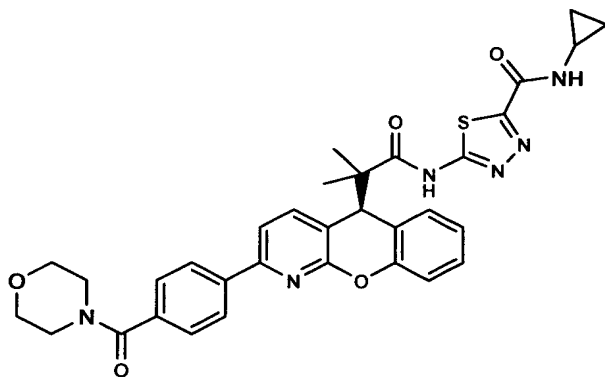
Os seguintes Exemplos 419 a 422 podem ser preparados, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 418 a partir da amina correspondente.

10



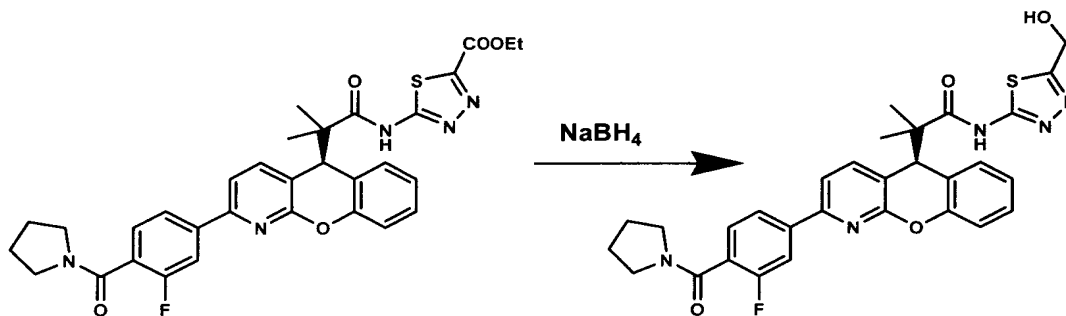
O composto título foi preparado, da mesma maneira descrita acima para a preparação dos compostos título dos Exemplos 419-422, substituindo ácido borônico (ácido 4-(morfolina-4-carbonil)fenilborônico) comercialmente disponível no lugar de ácido 3-fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborônico na primeira etapa do Exemplo 398. MS (ES+) m/z: 599 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,15 min.

EXEMPLO 422^b



O composto título foi preparado, da mesma maneira descrita acima para a preparação do composto título dos Exemplos 422^a. MS (ES+) m/z: 625 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,28 min.

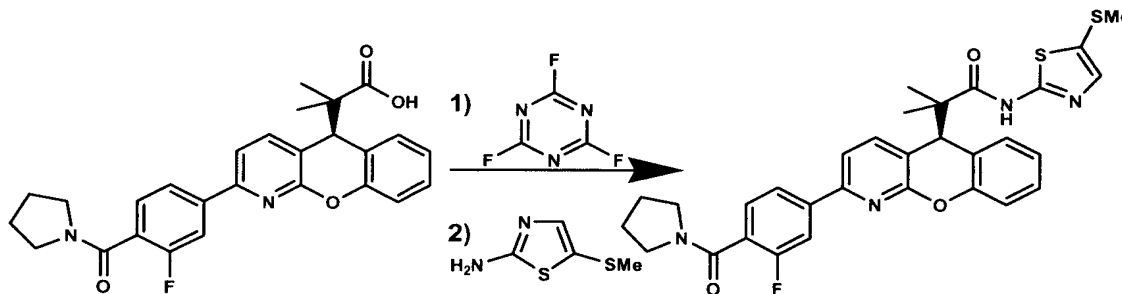
EXEMPLO 423



Em uma solução agitada do composto título do Exemplo 417 (17 mg, 0,028 mmol) em THF (0,5 mL) e etanol (0,5 mL), foi adicionado NaBH₄ (17mg, 0,45 mmol) porção a porção. A mistura foi agitada em RT durante 1

hr antes de acetona (1 mL), ter sido adicionada para extinguir a reação. A mistura foi concentrada em vácuo. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o composto título (sal de TFA, 12 mg, Y = 63%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 574 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,28 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 - 7,98 (m, 2 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 7,53 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,13 (td, J = 7,43, 1,26 Hz, 1 H) 4,92 (s, 2 H) 4,63 (s, 1 H) 3,63 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 3,39 (t, J = 6,55 Hz, 2 H) 1,91 - 2,06 (m, 4 H) 1,18 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H).

EXEMPLO 424



Etapa 1

Em uma solução do produto da Etapa 1 no Exemplo 398 (170 mg, 0,37 mmol) e piridina (0,060 mL, 0,74 mmol) em diclorometano anidroso (2 mL), foi adicionado 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazina (0,062 mL, 0,74 mmol) gota a gota a 0°C sob nitrogênio. Depois de agitada a 0°C durante 30 min, e em RT durante 1,5 hr, a mistura foi vertida em água (2 mL) a 0°C. A camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (3 x 1 mL). As soluções de cloreto de metileno combinadas foram secadas (Na₂SO₄). Purificação por cromatografia *flash* (20=>100% de acetato de etila em hexanos) proporcionou o produto (153 mg, Y = 90%) como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 463 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,56 min.

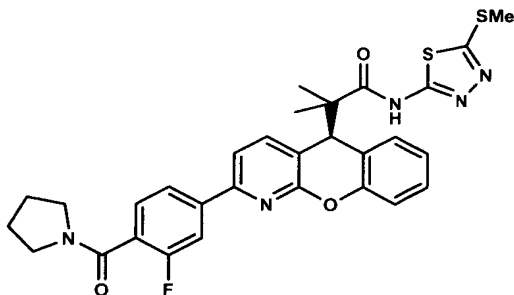
Etapa 2

Uma mistura do produto da Etapa 1 (30 mg, 0,065 mmol), 5-(metiltio)thiazol-2-amina (19 mg, 0,13 mmol), piridina (50 µL, 0,60 mmol) e acetonitrilo anidroso (1 mL), agitada em RT sob nitrogênio durante 60 h. EDC (15 mg), foi adicionado. A mistura foi agitada a 80°C durante 4 h, e a

90°C durante 2 h. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o produto título (32 mg, Y = 83% de rendimento) como um sólido amarelado.

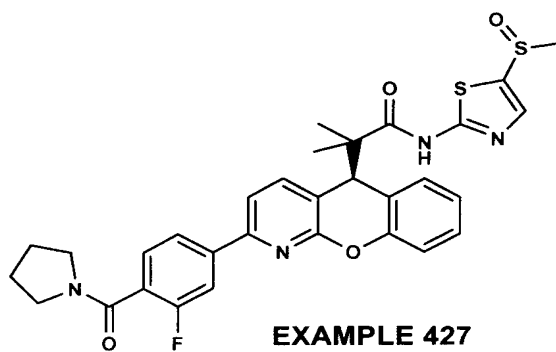
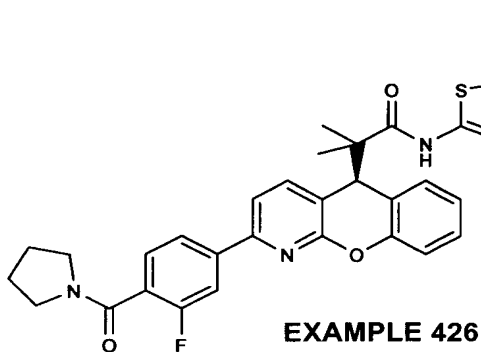
- 5 MS (ES+) m/z: 589 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,82 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 - 7,95 (m, 2 H) 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,51 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,36 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,12 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 3,62 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 3,38 (t, J = 6,67 Hz, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 1,91 - 2,06 (m, 4 H) 1,15 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H).
- 10

EXEMPLO 425



- O composto título foi preparado, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 424 de 5-(metiltio)tiadiazol-2-amina. MS (ES+) m/z: 590 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,71 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,91 - 7,98 (m, 2 H) 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,53 (t, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,14 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 3,63 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 3,39 (t, J = 6,67 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 4 H) 1,17 (s, 3 H) 1,13 (s, 3 H).
- 15
- 20

EXEMPLOS 426 E 427



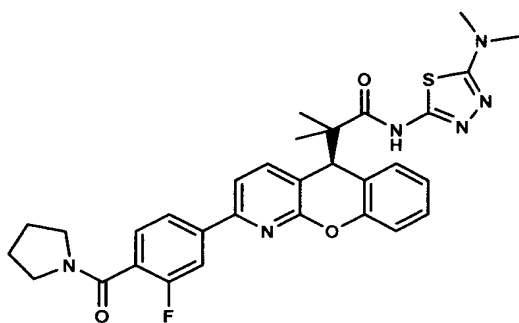
LEGENDA DA FIGURA:

- EXEMPLO

Em uma solução clara do composto título do Exemplo 424 (22 mg, 0,038 mmol) e TFA (15 μ L, 0,20 mmol) em diclorometano (1 mL), foi adicionado mCPBA (57-86%, 14 mg) a 0°C. A mistura reacional foi agitada à mesma temperatura durante 1,5 h, e em RT durante 1 h antes da solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (1 mL), ter sido adicionada. A solução aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 1 mL). As soluções de diclorometano combinadas foram secadas (Na_2SO_4). Purificação por cromatografia *flash* (50 $\Rightarrow$ 100% de acetato de etila em heptanos; em seguida 0-20% de metanol em acetato de etila) proporcionou o sulfóxido (5 mg), e a sulfona (24 mg). Cada um deles foi separadamente purificado utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA), para produzir o composto título do Exemplo 427 (sal de TFA, 3 mg, Y = 11%) como um sólido branco. (MS (ES+) m/z: 605 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,27 min, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,91 - 7,98 (m, 3 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,53 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,13 (td, J = 7,50, 1,20 Hz, 1 H) 4,64 (s, 1 H) 3,63 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 3,39 (t, J = 6,55 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 1,91 - 2,06 (m, 4 H) 1,18 (d, J = 3,53 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 3,78 Hz, 3 H)), e o composto título do Exemplo 426 (sal de TFA, 19 mg, Y = 69%) como um sólido branco. (MS (ES+) m/z: 621 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,36 min, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,06 (s, 1 H) 7,89 - 7,96 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,52 (t, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,37 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 4,62 (s, 1 H) 3,63 (t, J = 6,92 Hz, 2 H) 3,39 (t, J = 6,55 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 4 H) 1,18 (s, 3 H) 1,14 (s, 3 H)).

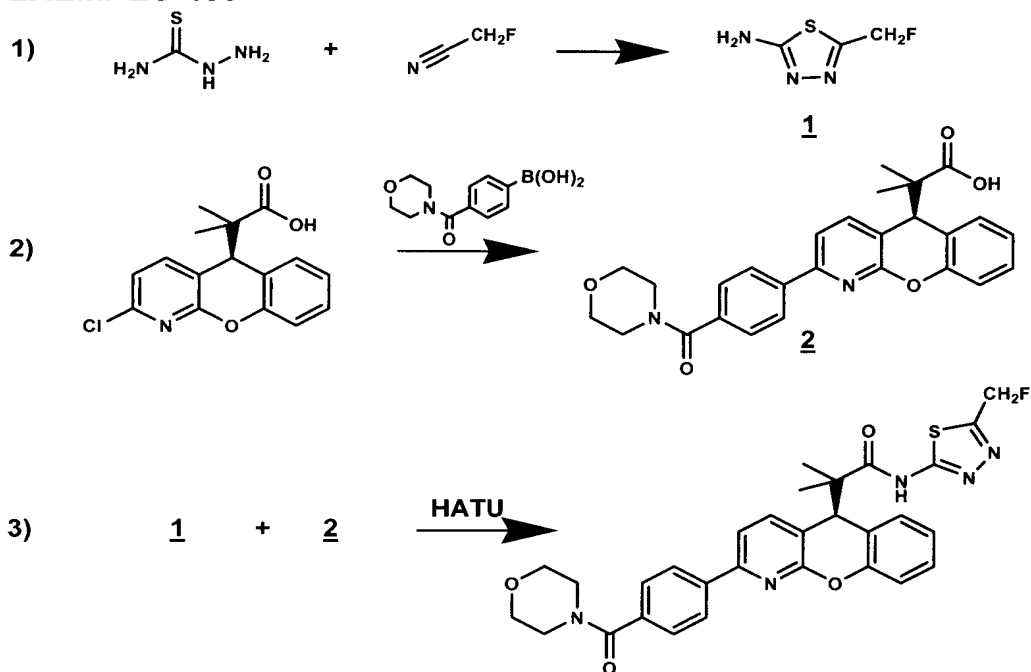
EXEMPLO 428

15 EXEMPLO 429



Uma mistura de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (90 mg, 0,50 mmol), cloridrato de dimetilamina (410 mg, 5,0 mmols), 2-propanol (0,6 mL) e N,N-diisopropiletilamina (0,90 mL, 5,0 mmols), agitada a 150°C durante 1 h sob nitrogênio em um reator de microondas CEM. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (6 mL), foi adicionada com precaução, e a mistura foi extraída com acetato de etila (4 x 2 mL). Os extratos de acetato de etila

combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida, para produzir um produto cru (16 mg, N_2,N_2 -dimetil-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina) que foi misturado com acetonitrilo anidro (1 mL), N,N -diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,57 mmol), e o produto da Etapa 1 no Exemplo 5 426 (15 mg, 0,032 mmol). A mistura foi agitada durante a noite em RT sob nitrogênio. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA) produziu o composto título (sal de TFA, 4 mg, $\text{Y} = 18\%$) como um sólido branco. MS (E+) m/z : 587 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,32 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,91 - 7,99 (m, 2 H) 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H) 7,54 (t, $J = 7,55$ Hz, 1 H) 7,39 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 2 H) 7,16 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1 H) 4,56 (s, 1 H) 3,63 (t, $J = 6,92$ Hz, 2 H) 3,39 (t, $J = 6,67$ Hz, 2 H) 3,26 (s, 6 H) 1,91 - 2,07 (m, 4 H) 1,16 (s, 3 H) 1,14 (s, 3 H).

EXEMPLO 430**Etapa 1**

Uma mistura de hidrazinacarboxioamida (550 mg, 6,0 mmols), 2-fluoroacetonitrilo (0,34 mL, 6,0 mmols) e TFA (3 mL), agitada a 60°C durante 20

4 hr. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (15 mL), basificado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (20 mL) e solução de fosfato de potássio aquosa saturada e misturado com acetato de etila (10 mL). O sólido foi filtrado, lavado com água e acetato de etila e secado, para produzir um sólido branco (100 mg). O filtrado foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). Todas as soluções orgânicas foram combinadas, secadas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido foi triturado com acetato de etila, para produzir um sólido branco (210 mg). Ambos os sólidos foram o 5-(fluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina desejado (310 mg, 39% de rendimento). MS (E+) m/z: 134 (M+H); tempo de retenção de LC: 0,28 min.

Etapa 2

A etapa foi concluída da mesma maneira como descrito no Exemplo 398, Etapa 1, para obter o produto como um sólido branco. MS (ES+) m/z: 459 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,10 min.

Etapa 3

Uma mistura do produto da Etapa 2 (20 mg, 0,044 mmol), o produto da Etapa 1 (17 mg, 0,13 mmol), DMAP (11 mg, 0,087 mmol), HATU (33 mg, 0,087 mmol) e DMF (0,3 mL), foi agitada a 80°C sob nitrogênio durante 2 h. Depois da maior parte (10 mg) do produto da Etapa 1 ter sido adicionado, a mistura foi agitada a 80°C durante um adicional de 1 h. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O : 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0,1% de TFA) produziu o composto título (sal de TFA, 20 mg, Y = 67%) como um sólido branco. MS (E+) m/z: 574 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,25 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,13 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,37 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,12 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) 5,74 (d, J = 47,0 Hz, 2 H) 4,63 (s, 1 H) 3,45 - 3,84 (m, 8 H) 1,19 (s, 3 H) 1,16 (s, 3 H).

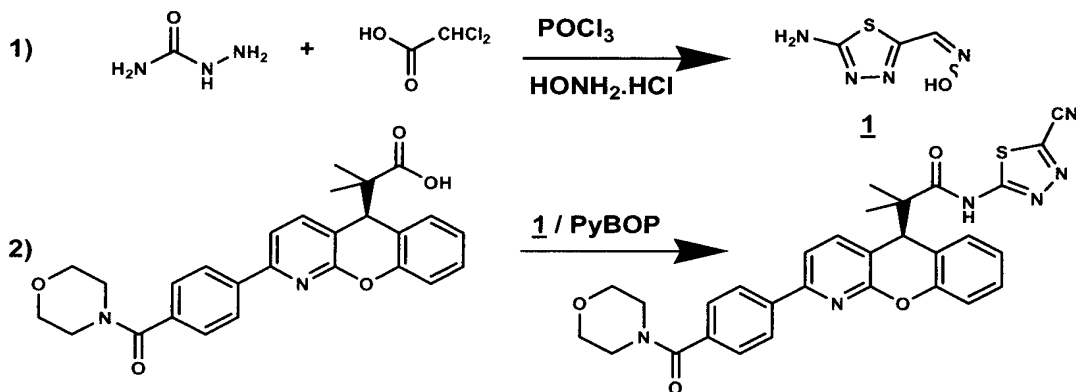
EXEMPLO 431 A 433

Os seguintes Exemplos 431 a 433 foram preparados, da mesma

maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 430 dos ácidos borônicos comercialmente disponíveis correspondentes.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min)	M/z (MH) ⁺
431		3,52	576
432		3,32	532
433		3,46	558

5 EXEMPLO 434



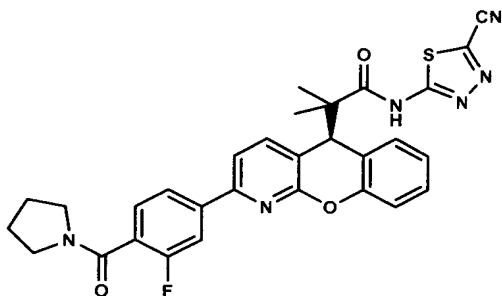
Etapa 1

A etapa foi concluída seguindo um procedimento da literatura (Remers, W.; e outros US 3790590). MS (E⁺) m/z: 145 (M+H); tempo de retenção de LC: 0,30 min.

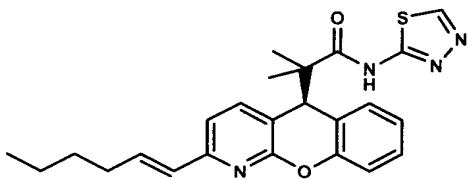
Etapa 2

Em uma mistura agitada do produto da Etapa 2 do Exemplo 430 (20mg, 0,044 mmol), o produto da Etapa 1 (8,80 mg, 0,061 mmol), PyBOP (68 mg, 0,13 mmol) e MeCN anidro (0,5 mL), foi adicionada diisopropiletilamina (0,053 mL, 0,31 mmol) em RT sob nitrogênio. A mistura foi agitada

em RT durante 1 h, e a 80°C durante 2 h. Depois que a maior parte (5 mg) do produto da Etapa 1 foi adicionada, a mistura foi agitada a 80°C durante um adicional de 1 h. A purificação utilizando HPLC de fase reversa (YMC S5 20 x 100 mm, ciclo de 10 min., solvente A: 10% de MeOH: 90% de H₂O: 0,1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% de TFA) produziu o produto título (sal de TFA, 15 mg, 0,022 mmol, 51% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (E⁺) m/z: 567 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,35 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,13 (d, *J* = 8,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H) 7,38 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J* = 8,06, 1,01 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 7,68, 1,38 Hz, 1 H) 7,13 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 3,46 - 3,84 (m, 8 H) 1,20 (s, 3 H) 1,18 (s, 3 H).

EXEMPLO 435

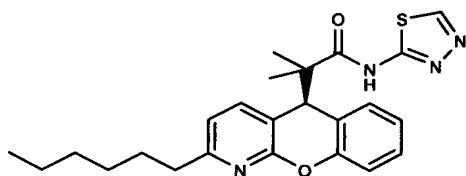
O composto título foi preparado, da mesma maneira como descrito para a preparação do composto título do Exemplo 434 do produto da Etapa 1 no Exemplo 398. MS (ES⁺) m/z: 569 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,59 min. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,89 - 7,99 (m, 2 H) 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,53 (t, *J* = 7,43 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,13 (t, *J* = 6,92 Hz, 1 H) 4,62 (s, 1 H) 3,63 (t, *J* = 6,80 Hz, 2 H) 3,39 (t, *J* = 6,55 Hz, 2 H) 1,89 - 2,08 (m, 4 H) 1,20 (s, 3 H) 1,18 (s, 3 H).

EXEMPLO 436

Uma corrente de gás de nitrogênio foi borbulhada através de

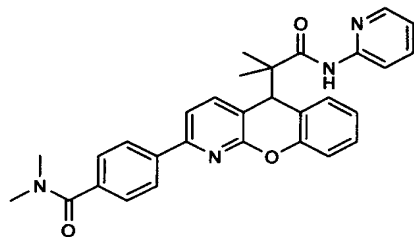
uma mistura do produto da Etapa 1 da Preparação 53 (53a) (100 mg, 0,26 mmol), ácido *trans*-1-hexen-1-il borônico (66 mg, 0,52 mmol) e (trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,009 mmol) em DMF (1,5 mL) e fosfato de potássio aquoso (2,0M, 0,3 mL) durante 10 min. A mistura foi aquecida a 100°C durante 2,5 h, em seguida purificada por HPLC preparativa, para produzir o composto título como um sal de TFA amarelo claro (24 mg, Y = 17%). MS (ES+) m/z: 435 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,95 min.

EXEMPLO 437



Em uma solução do composto título do Exemplo 436 (10 mg, 0,023 mmol) em metanol (2 mL), foi adicionado paládio em carbono (10% em p/p, 10 mg). A mistura foi evacuada, em seguida colocada sob uma atmosfera de hidrogênio e agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida filtrada (filtro de PTFE de 0,45 micron com ponta de seringa) e purificada por HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar o composto título (6,1 mg, Y = 48%) como um pó branco, sal de TFA. MS (ES+) m/z: 437 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,94 min.

EXEMPLO 438



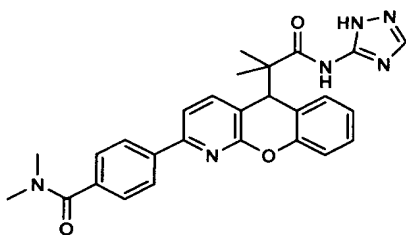
20 Etapa 1

Uma solução de CH₂Cl₂ de 1 M de cloreto de oxalila (0,7 mL, 3 eq), foi adicionada a uma suspensão do ácido da Preparação 101 (200 mg, 0,24 mmol) e quantidade de traço de DMF em CH₂Cl₂ (20 mL) em temperatura ambiente. Depois de 20 min, a mistura foi concentrada, para produzir o cloreto ácido esperado como um sólido quase branco.

Etapa 2

Em uma solução de CH_2Cl_2 (1,4 mL) do cloreto ácido da última etapa (40 mg, 0,092 mmol), foi adicionada 2-aminopiridina (25 mg, 2,9 eq) em temperatura ambiente. Depois de 1 h, a mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (utilizando cromatografias líquidas Shimadzu 10A e coluna de 30 x 250 mm Waters Sunfire S10), para produzir o Exemplo 501 como um sólido branco (28,8 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 12,14 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 8,18 - 8,37 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 13,22, 8,18 Hz, 3 H), 7,44 (t, J = 6,17 Hz, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 7,30 Hz, 1 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H); MS (ES+) m/z : 493 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,69 min (Método D de HPLC Analítico).

EXEMPLO 439



15 Etapa 1

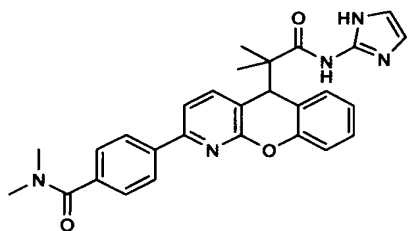
Em uma solução de CH_2Cl_2 (2 mL) de sulfato de 2-metil-2-tioisouréia (68,9 mg, 0,366 mmol) e 1 N de NaOH (405 μL , 0,405 mmol) a 0°C, foi adicionada uma solução do cloreto ácido da Etapa 1 do Exemplo 501 (63,7 mg, 0,135 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL). Depois de 1 h a 0°C, a mistura bifásica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 mL). A fase de CH_2Cl_2 combinada foi concentrada, para produzir o produto esperado como um sólido marrom claro. MS (ES+) m/z : 489 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,34 min (Método D de HPLC Analítico).

Etapa 2

25 Uma solução de piridina (1,5 mL) do produto cru da última etapa, formoidrazida (14 mg, 0,233 mmol) e ácido (S)-camforsulfônico (56 mg, 0,241 mmol), foi aquecida a 100°C em um tubo selado. Depois de 3 h a 100°C, a mistura foi purificada por HPLC preparativa de fase reversa (utili-

zando cromatografias líquidas Shimadzu 10A e coluna de 30 x 250 mm Waters Sunfire S10), para produzir o composto título como um sólido branco (13 mg, 15% de rendimento durante 2 etapas). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,16 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H), 7,87 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,31$ Hz, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H); MS (ES+) m/z : 483 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,55 min (Método D de HPLC Analítico).

EXEMPLO 440



10

Uma solução de acetonitrilo (2 mL) do produto da Preparação 101 (35,8 mg, 0,086 mmol), 1-tritil-2-aminoimidazol (66,2 mg, 2,4 eq, preparado seguindo um procedimento conhecido *J. Med. Chem.* 2000, 43, 27-40), HOBt (30,5 mg, 2,6 eq), EDC (52,5 mg, 3,2 eq) e DIPEA (75 mL, 5 eq), foi aquecida a 60°C durante 16 h. A mistura crua foi vertida em NH_4Cl saturado (20 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL). O extrato de acetato de etila foi concentrado, dissolvido em CH_2Cl_2 (0,5 mL), tratado com TFA (0,5 mL) durante 20 min e concentrado. A purificação através de HPLC preparativa de fase reversa (utilizando cromatografias líquidas Shimadzu 10A e coluna de 30 x 250 mm Waters Sunfire S10) produziu o Exemplo 503 como um sólido branco (15,5 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,11 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J = 16,37$, 8,06 Hz, 3 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 4,66 (s, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H); MS (E+) m/z : 482 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,09 min (Método D de HPLC Analítico).

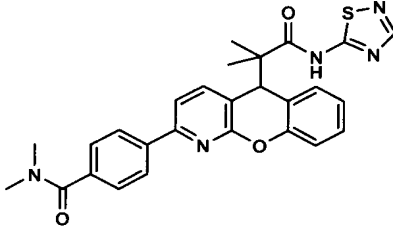
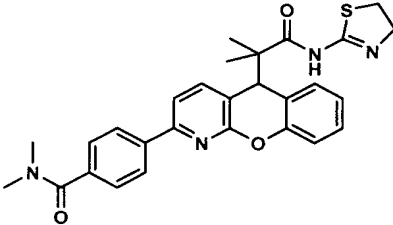
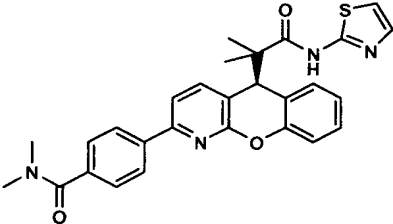
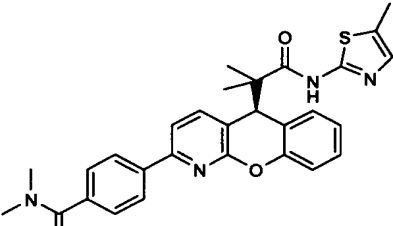
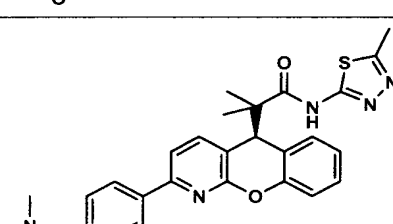
20

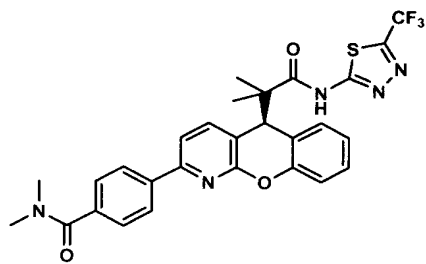
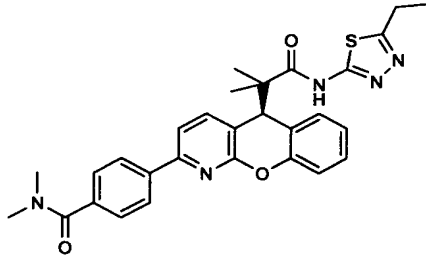
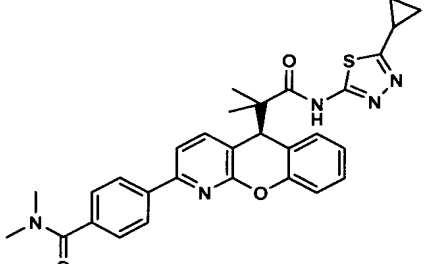
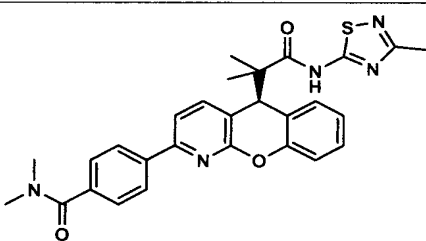
25

EXEMPLOS 441 A 449

Seguindo o procedimento análogo à preparação do Exemplo 440, os seguintes exemplos foram preparados por acoplamentos entre ami-

nas apropriadas (comercialmente disponíveis), e o ácido da Preparação 57 ou 65.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
441		3,97	500
442		3,29	501
443		4,10	513
444		4,12	513
445		3,90	514

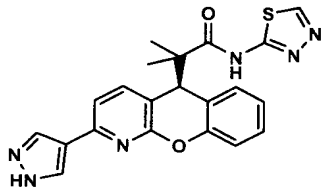
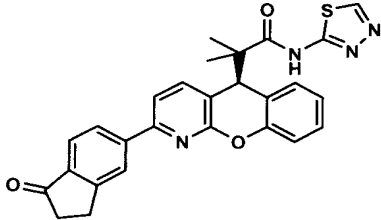
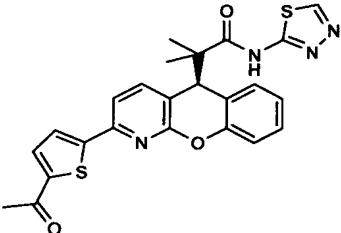
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
446		4,40	568
447		4,06	528
448		4,12	540
449		4,02	514

* Método D de HPLC Analítico.

EXEMPLOS 450 A 452

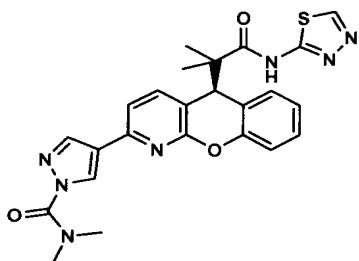
Os seguintes Exemplos 450 a 452 foram preparados da mesma maneira descrita para a preparação dos compostos título dos Exemplos 168 a 236, utilizando ácidos borônicos comercialmente disponíveis, e o produto da Preparação 53a. Para o Exemplo 451, veja *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 4143-4145.

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
------------	-----------	------------	-----------

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
450		3,52	419
451		4,01	483
452		3,96	477

* Método D de HPLC Analítico.

EXEMPLO 453

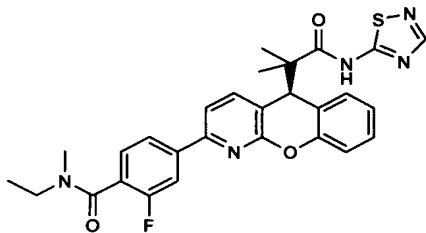
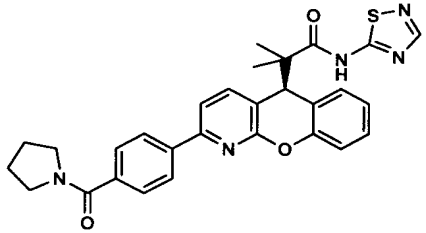
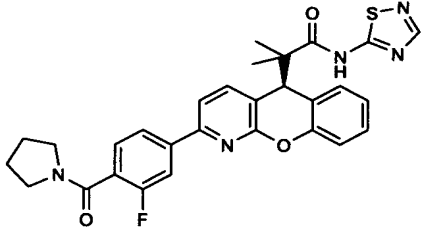
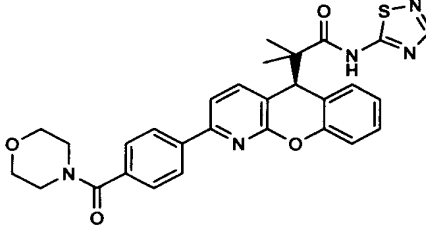
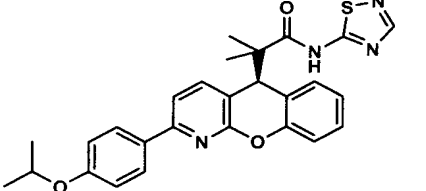


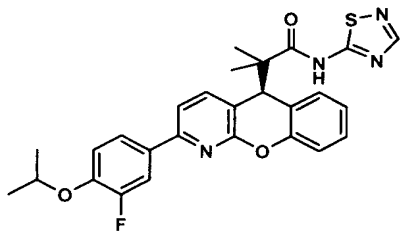
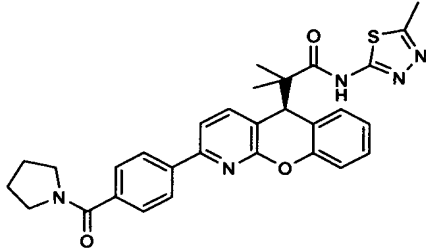
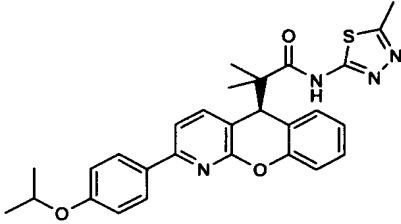
Em uma solução de THF (1,5 mL) do Exemplo 450 (8,1 mg, 0,019 mmol) e cloreto de dimetilcarbamila (14 mg, 6,7 eq), foi adicionado DBU (20,2 μ L, 7 eq). A mistura resultante foi aquecida a 60°C durante 1h, concentrada e purificada por cromatografia de coluna *flash* (ISCO, cartucho de sílica gel de 4 g, 20 a 100% de acetato de etila-hexanos), para produzir o composto título como um sólido branco (2,5 mg, 26%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,61 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 3 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 3,26 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H); MS (E⁺) *m/z*: 490 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,74 min (Método D de HPLC Analítico).

EXEMPLOS 454 A 461

Seguindo o procedimento análogo para preparação do Exemplo 440, os seguintes exemplos foram preparados por acoplamentos entre 5-amino-1,2,4-tiadiazol ou 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol, e os ácidos das

5 Preparações 67 a 70 e 72 a 73.

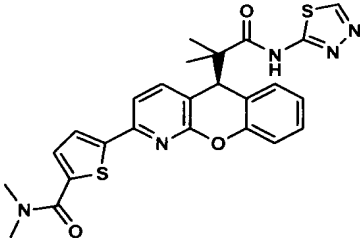
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
454		4,18	532
455		4,12	526
456		4,21	544
457		3,95	542
458		4,60	487

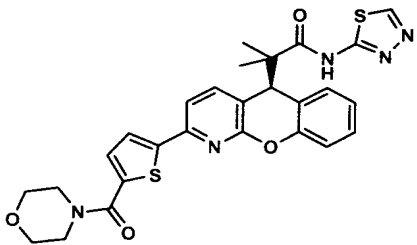
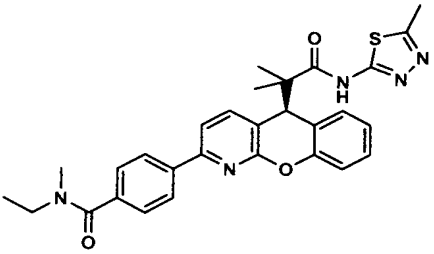
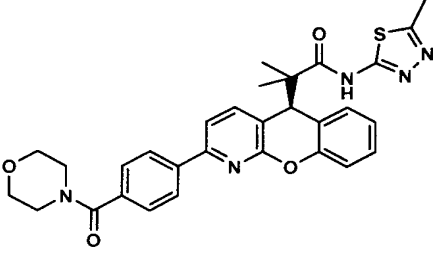
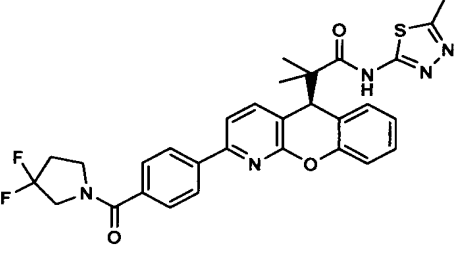
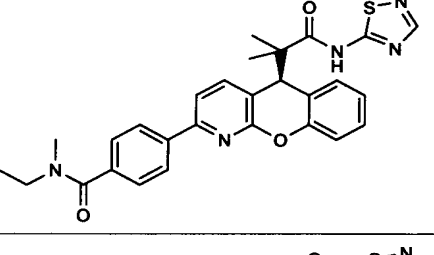
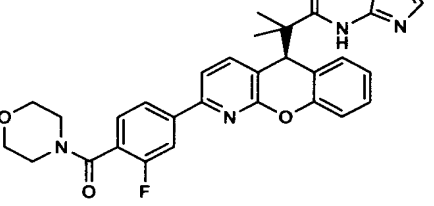
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
459		4,60	505
460		4,07	540
461		4,52	501

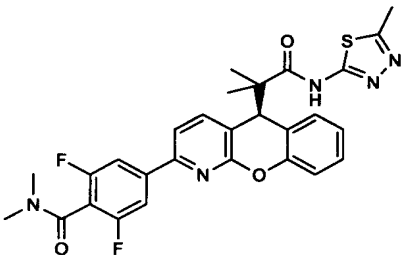
* Método D de HPLC Analítico.

EXEMPLOS 462 A 469

Seguindo o procedimento análogo à preparação do Exemplo 440, os seguintes exemplos foram preparados por acoplamento entre aminas comercialmente disponíveis, e o ácido das Preparações 78 a 82.

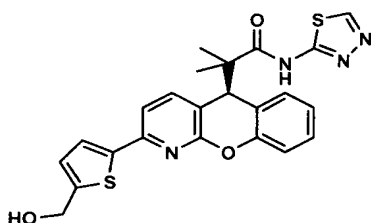
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
462		3,78	506

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
463		3,77	548
464		4,02	528
465		3,89	556
466		4,10	576
467		4,09	514
468		4,07	560

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
469		4,00	550

* Método D de HPLC Analítico.

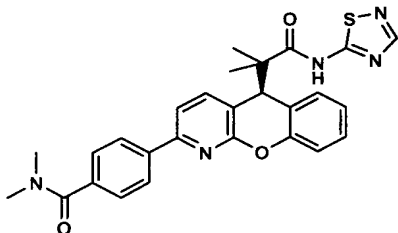
EXEMPLO 470



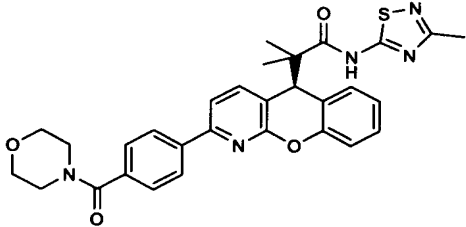
Utilizando o procedimento análogo à preparação do Exemplo 440, o composto título foi preparado por acoplamento entre 2-amino-1,3,4-tiadiazol, e o ácido da Preparação 66. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,87 (s, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 6,99 - 7,12 (m, 3 H), 4,86 (s, 2 H), 4,48 (s, 1 H), 1,26 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H); MS (E^+) m/z: 465 ($\text{M}+\text{H}$); tempo de retenção de LC: 3,73 min (Método D de HPLC Analítico).

EXEMPLOS 471 A 478

Seguindo o procedimento análogo à Preparação 57, os seguintes exemplos foram preparados por acoplamento de Suzuki entre ácidos bôrônicos (comercialmente disponíveis ou preparados nas Preparações 58, 61 e 64) e intermediários das Preparações 75 a 77.

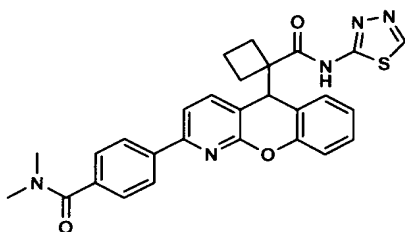
Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
471		3,97	500

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
472		4,00	574
473		4,07	590
474		3,98	532
475		3,85	568
476		4,68	535
477		4,16	594

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
478		3,99	556

* Método D de HPLC Analítico.

EXEMPLO 479



Etapa 1

- 5 Uma solução de hexano de 1,6 M de n-butilítio (2,72 mL, 4,34 mmol), foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (440 mg, 4,34 mmol) em THF (6 mL) a -78°C durante 5 minutos. A solução resultante foi aquecida a 0°C durante 30 min e resfriada a -78°C. Uma solução de ciclobutanocarboxilato de etila (464 mg, 3,62 mmols) em THF (1 mL), foi adicionada
- 10 gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante 30 min. Clorotrimetilsilano (0,597 mL, 4,71 mmols), foi adicionado. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente durante 1 h, extinguida com NaHCO₃ saturado (5 mL), diluída com éter dietílico (200 mL), lavada com água (20 mL), salmoura (20 mL), secada (MgSO₄) e concentrada, para produzir (ciclobutilideno(etóxi)metóxi)trimetilsilano que foi empregado na próxima etapa sem outra
- 15 purificação.

Etapa 2

- Uma solução de diclorometano de 1,0 M de cloreto de titânio(IV) (0,254 mL, 0,254 mmol), foi adicionada a uma solução do produto da Preparação 83 (80 mg, 0,231 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0°C. Depois de
- 20 10 min a 0°C, o (ciclobutilideno(etóxi)metóxi)trimetilsilano cru (350 mg, ~1,75 mmol), foi adicionado. Depois de 1 h a 0°C, a mistura foi extinguida com NaHCO₃ saturado (5 mL), diluída com diclorometano (80 mL), lavada com

água (10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (sílica gel, 50-100% de acetato de etila em hexanos) produziu 1-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)ciclobutanocarboxilato de etila (80 mg, 76%). MS (ES+) m/z: 457 (M+H).

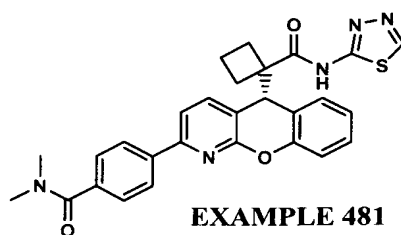
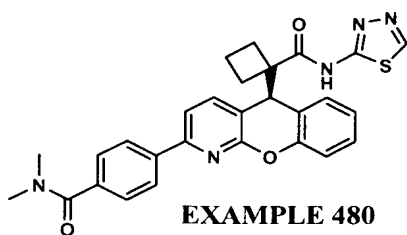
Etapa 3

Propano-2-tiolato de sódio (172 mg, 1,75 mmol), foi adicionado a uma solução do produto da Etapa 2 (80 mg, 0,175 mmol) em DMF (5 mL) em temperatura ambiente. Depois de 15 h a 60°C, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e ajustado o pH em 2-3 com 1 N de HCl aquoso. Depois da adição de acetato de etila (100 mL), a mistura foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e concentrada. A purificação por HPLC preparativa produziu o ácido 1-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)ciclobutanocarboxílico desejado (45 mg, 60%). MS (ES+) m/z: 429 (M+H).

Etapa 4

A mistura do produto da Etapa 3 (22 mg, 0,051 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (10,4 mg, 0,103 mmol), EDC (19,7 mg, 0,103 mmol), HOBT (15,7 mg, 0,103 mmol) e DIEA (0,036 mL, 0,205 mmol) em acetonitrilo (2 mL), foi aquecida a 70°C durante 15 h. Em seguida a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, extinguida com NaHCO_3 saturado (2 mL), diluída com acetato de etila (60 mL), lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa, para produzir o composto título (12 mg, 46%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,93 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,31 (m, 1H); MS (ES+) m/z: 512 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 1,65 min (Método F de HPLC Analítico).

EXEMPLOS 480 E 481



LEGENDA DA FIGURA:

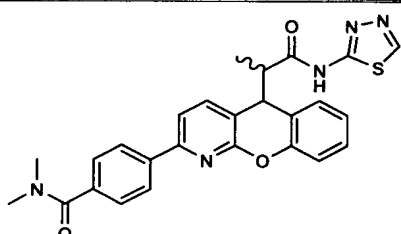
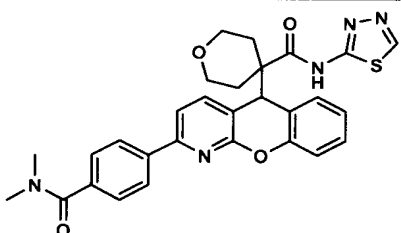
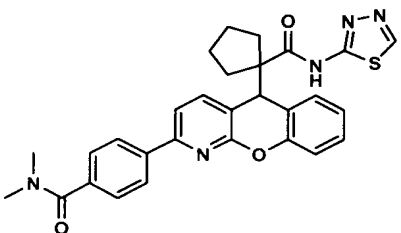
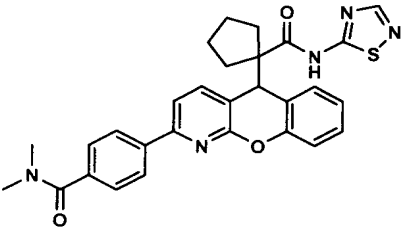
- EXEMPLO

O composto título do Exemplo 480 (400 mg, 0,783 mmol), foi purificado por SFC quiral (coluna DC-H, CO₂/MeOH = 65/35) para fornecer o Exemplo 480 (enantiômero de eluição rápida, 113 mg, 28%) e Exemplo 481 (enantiômero de eluição lenta, 120 mg, 30%). Dados para o Exemplo 480: ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9,10 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,20 (m, 1H); MS (ES+) *m/z*: 512 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 1,65 min (Método F de HPLC Analítico). Dados para o Exemplo 481: MS (ES+) *m/z*: 512 (M+H); tempo de retenção de HPLC 1,65 min (Método F de HPLC Analítico). Ambos enantiômeros foram analisados utilizando HPLC quiral (coluna DC-H Chiralpak: 0,46x25 cm, 5 μm; temperatura: 40 °C; taxa de fluxo: 2,0 mL/min; fase móvel: CO₂/MeOH(65/35); comprimento de onda do detector: 252 nm). Tempos de retenção para os Exemplos 480 e 481 são 13,0 e 18,0 min, respectivamente.

EXEMPLOS 482 A 485

Os Exemplos 482 a 485 foram preparados em uma sequência similar ao Exemplo 479, substituindo propionato de metila e ciclobutanocarboxilato de etila por ciclobutanocarboxilato de etila. Os Exemplos 484 e 485 foram preparados seguindo uma sequência similar à Preparação 17, substituindo (ciclopentilideno(metóxi)metóxi)trimetilsilano por metil trimetilsilil dimetilceteno acetal, Preparação 57 e acoplamento com 2-amino-1,3,4-tiadiazol ou 5-amino-1,2,4-tiadiazol.

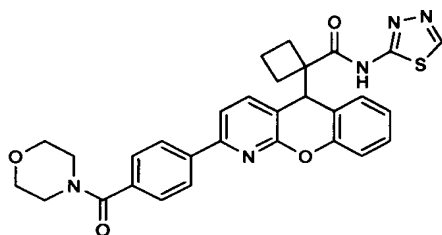
Exemplo Nº	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
------------	-----------	------------	-----------

Exemplo N°	Estrutura	Rt (min) *	M/z (M+H)
482		3,65 *	486
483		1,89 **	542
484		3,86 *	526
485		4,04 *	526

* Método D de HPLC Analítico.

** Método F de HPLC Analítico.

EXEMPLOS 486 E 487



5 Etapa 1

Seguindo o procedimento similar à Etapa 2 do Exemplo 479, o álcool da Preparação 84 (700 mg, 2,10 mmol), foi reagido com (ciclobutilideno(etóxi)metóxi)trimetilsilano, para produzir 4-(5-(1-(etoxicarbonil)ciclobutil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metila (250 mg, 27%). MS (ES+)

m/z: 444 (M+H).

Etapa 2

Uma solução aquosa de 1 N de NaOH (5 mL, 5,00 mmol), foi adicionada a uma solução do produto da Etapa 1 (250 mg, 0,564 mmol) em MeOH (10 mL) em temperatura ambiente. Depois de 24 h a 80°C, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e ajustado o pH em 2-3 com 1 N de HCl aquoso. MeOH foi evaporado em vácuo. O precipitado marrom no resíduo aquoso foi coletado por filtração e secado sob vácuo, para produzir ácido 4-(5-(1-carboxiciclobutil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-2-il)benzóico (210 mg, 93%). MS (ES+) m/z: 402 (M+H).

Etapa 3

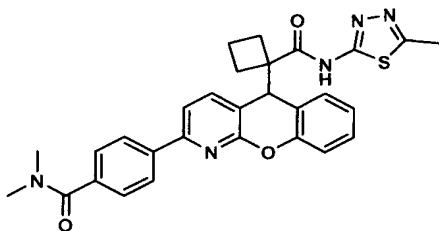
Uma mistura do produto da Etapa 2 (50 mg, 0,125 mmol), EDC (71,6 mg, 0,374 mmol), HOBT (57,2 mg, 0,374 mmol) e DIEA (0,131 mL, 0,747 mmol) em acetonitrilo (2 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min e resfriada a 0°C. Uma solução de morfolina (13,1 mg, 0,149 mmol) em acetonitrilo (1 mL), foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 h, extinguida com NH₄Cl saturado (2 mL). Depois da adição de acetato de etila (60 mL), a mistura foi lavada com água (5 mL), salmoura (5 mL), secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer 1-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)ciclobutanocarboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ila (75 mg), que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação. MS (ES+) m/z: 588 (M+H).

Etapa 4

Seguindo o procedimento similar como a Etapa 4 do Exemplo 479, o produto da Etapa 3 (73,5 mg, 0,125 mmol) foi convertido ao produto desejado (32 mg, 46%). A mistura racêmica foi separada por SFC quiral (coluna DC-H, CO₂/MeOH = 65/35) para fornecer o Exemplo 486 (enantiômero de eluição rápida, 10 mg) e Exemplo 487 (enantiômero de eluição lenta, 10 mg). Dados para o Exemplo 486: ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,40-3,80 (m, 8H), 2,25 (m, 3H), 2,15 (m,

1H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (m, 1H); MS (ES+) m/z: 554 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,01 min (Método E de HPLC Analítico). Dados para o Exemplo 487: MS (ES+) m/z: 554 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,02 min (Método E de HPLC Analítico). Ambos enantiômeros foram analisados utilizando HPLC quiral (coluna DC-H Chiralpak: 0,46x25 cm, 5 μ m; temperatura: 40 °C; taxa de fluxo: 3,0 mL/min; fase móvel: CO₂/MeOH(65/35); comprimento de onda do detector: 270 nm). Tempos de retenção para os Exemplos 486 e 487 são 9,2 e 13,4 min, respectivamente.

EXEMPLO 488

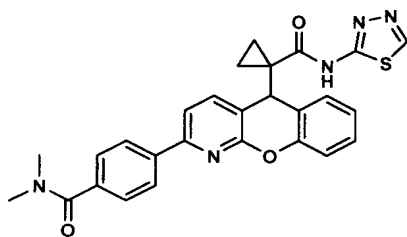


10

Seguindo o procedimento similar às Etapas 3 e 4 dos Exemplos 486 e 487, o produto da Etapa 2 dos Exemplos 486 e 487 (50 mg, 0,125 mmol) foi convertido ao composto título (5,8 mg, 7%). MS (ES+) m/z: 526 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (Método E de HPLC Analítico).

15

EXEMPLO 489



Etapa 1

Seguindo o procedimento similar à Etapa 2 do Exemplo 479, álcool da Preparação 83 (160 mg, 0,462 mmol) foi convertido para ácido 2-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acético de metila (170 mg, 92%). MS (ES+) m/z: 403 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 1,65 min (Método F de HPLC Analítico).

20

Etapa 2

25

Uma solução de hexano de 1,6 M de n-butilítio (0,38 mL, 0,62

mmol), foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (0,089 mL, 0,62 mmol) em THF (5 mL) a -78°C durante 5 min. A solução resultante foi aquecida a 0°C durante 30 min e resfriada a -78°C. Uma solução do produto da Etapa 1 (100 mg, 0,248 mmol) em THF (1 mL), foi adicionada gota a gota. A
5 mistura foi agitada a -78°C durante 30 min, e a -30°C durante 30 min. Formaldeído (60 mg) foi borbulhado na mistura por uma corrente de N₂ a -30°C. A mistura resultante foi agitada a -30°C durante 30 min, extinguida com MeOH (1 mL) e aquecida em temperatura ambiente. Depois da adição de acetato de etila (80 mL), a mistura foi lavada com NaHCO₃ saturado (10 mL),
10 água (10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 50-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 2-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-3-hidroxiopropanoato de metila (80 mg, 74%). MS (ES+) m/z: 433 (M+H).

15 **Etapa 3**

Cloreto de metanossulfonila (0,072 mL, 0,925 mmol), foi adicionado a uma mistura do produto da Etapa 2 (80 mg, 0,185 mmol), TEA (0,258 mL, 1,85 mmol) e DMAP (24,9 mg, 0,203 mmol) em DCM (2 mL) a 0°C. Depois de 1 h a esta temperatura, a mistura foi concentrada em vácuo. O resí-
20 duo foi suspenso em benzeno (4 mL), tratado com DBU (0,139 mL, 0,925 mmol) e agitado em temperatura ambiente durante 1 h. NaHCO₃ saturado (5 mL) e acetato de etila (100 mL), foram adicionados. A mistura foi lavada com água (2x10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO₄) e concentrada. O resí-
25 duo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 50-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 2-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acrilato de metila (45 mg, 59%). MS (ES+) m/z: 415 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 1,73 min (Método F de HPLC Analítico).

Etapa 4

30 Hidreto de sódio (5,2 mg, 0,13 mmol, 60% em óleo mineral), foi adicionado a uma solução de iodeto de trimetil sulfoxônio (28,7 mg, 0,13 mmol) em DMSO (1 mL) em temperatura ambiente. Depois de 30 min em

temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a uma solução do produto da Etapa 3 (45 mg, 0,109 mmol) em DMSO (1 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min e extinguida com NaHCO_3 saturado (1 mL). Depois da adição de acetato de etila (80 mL), a mistura foi lavada com água (2x10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 50-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 1-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)ciclopropanocarboxilato de metila (12 mg, 26%). MS (ES+) m/z: 429 (M+H).

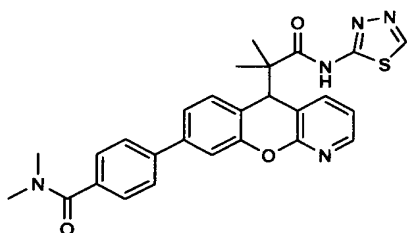
10 Etapa 5

Uma solução aquosa de 1 N de NaOH (0,5 mL, 0,500 mmol), foi adicionada a uma solução do produto da Etapa 4 (11 mg, 0,026 mmol) em MeOH (1 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60°C durante 3 h, resfriada em temperatura ambiente e ajustado o pH em 2-3 com 1 N de HCl aquoso. Depois da adição de acetato de etila (60 mL), a mistura foi lavada com salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e concentrada, para produzir ácido 1-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)ciclopropanocarboxílico como material cru (11 mg), que foi empregado diretamente à próxima etapa. MS (ES+) m/z: 415 (M+H).

20 Etapa 6

Seguindo o procedimento similar à Etapa 4 do Exemplo 479, o produto da Etapa 5 (11 mg, 0,027 mmol) foi convertido ao composto título (5,0 mg, 40%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,13 (m, 4H); MS (ES+) m/z: 498 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,04 min (Método E de HPLC Analítico).

EXEMPLO 490



Etapa 1

Uma solução de hexano de 1,6 M de n-butilítio (39,8 mL, 63,6 mmol), foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (9,45 mL, 66,3 mmol) em THF (100 mL) a -78°C durante 10 min. A solução resultante foi agitada a 0°C durante 30 min e resfriada a -78 °C. Acetonitrilo (3,32 mL, 63,6 mmols) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C durante 30 min, e em seguida adicionada uma solução de 4-cloro-2-fluorobenzoato (5,00 g, 26,5 mmols) em THF (5 mL) a -78°C gota a gota. Depois de agitar durante 1 h a -78°C, a mistura reacional foi extinguida com salmoura (20 mL), aquecida em temperatura ambiente e ajustada em pH1-2 com 1N de HCl aquoso. Depois da adição de acetato de etila (400 mL), a mistura foi lavada com água (40 mL), salmoura (40 mL), secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo como sólido de castanho (5,10 g, 97%). MS (ES+) m/z: 198 (M+H).

Etapa 2

Uma mistura de (E)-3-(dimetilamino)acrilaldeído (3,26 g, 32,9 mmols), o produto da Etapa 1 (5. 00 g, 25,3 mmol) e ácido acético (7,24 mL, 127 mmol) em DMF (40 mL), foi aquecida a 120°C durante 48 h, e resfriada em temperatura ambiente. Acetato de etila (400 mL) foi adicionado, e a mistura lavada com NaHCO₃ saturado (40 mL), água (40 mL), salmoura (40 mL), secada (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 10-40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 8-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (600 mg, 10%). MS (ES+) m/z: 232 (M+H).

Etapa 3

Boroidreto de sódio (490 mg, 13,0 mmols), foi adicionado a uma solução do produto da Etapa 2 (600 mg, 2,59 mmols) em MeOH (16 mL) e

diclorometano (4 mL) a 0°C. Depois de 2 h a esta temperatura, a mistura foi extinguida com NaHCO₃ saturado (5 mL). Os solventes orgânicos foram evaporados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), secado (MgSO₄) e concentrado até o 8-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ol cru (600 mg) que foi empregado diretamente à próxima etapa. MS (ES+) m/z: 234 (M+H).

Etapa 4

Seguindo o procedimento similar à Etapa 2 do Exemplo 479, o produto da Etapa 3 (600 mg, 2,59 mmols) foi convertido para 2-(8-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de metila (450 mg, 55%). MS (ES+) m/z: 318 (M+H).

Etapa 5

Um frasco de 25 mL contendo Pd(dba)₂ (25,3 mg, 0,044 mmol) foi estimulado com N₂. Dioxano (2 mL) e uma solução de THF de 1,0 M de tricicloexilfosfina (0,106 mL, 0,106 mmol), foi adicionada. A mistura preta resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Bis(pinacolato)diboro (123 mg, 0,485 mmol), fosfato de potássio (64,9 mg, 0,661 mmol), e o produto da Etapa 4 (140 mg, 0,441 mmol), foram adicionados sucessivamente. A mistura foi aquecida a 80 °C durante 15 h, e resfriada em temperatura ambiente. Depois da adição de água (5 mL) e diclorometano (80mL), a mistura foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), secada (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 0-40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 2-metil-2-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)propanoato de metila (65 mg, 36%). MS (ES+) m/z: 410 (M+H).

Etapa 6

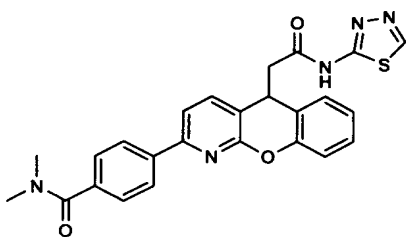
Uma mistura do produto da Etapa 5 (65 mg, 0,159 mmol), 4-bromo-N,N-dimetilbenzamida (72,4 mg, 0,318 mmol), 2,0 M de fosfato de potássio aquoso (0,397 mL, 0,794 mmol) e Pd(Ph₃P)₄ (27,5 mg, 0,024 mmol) em DMF (3 mL), foi purgada com N₂, aquecida a 100 °C durante 15 h e resfriada em temperatura ambiente. Depois da adição de acetato de etila (80 mL), a mistura foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), secada (Mg-

SO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 30-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 2-(8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de metila (50 mg, 73%). MS (ES+) m/z: 431 (M+H).

5 Etapa 7

Seguindo os procedimentos similares à Etapa 4 a 5 do Exemplo 479, o produto da Etapa 6 (50 mg, 0,116 mmol) foi convertido ao composto título (3,0 mg, 5%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); MS (ES+) m/z: 500 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,01 min (Método E de HPLC Analítico).

EXEMPLO 491



15 Etapa 1

Alilclorodimetilsilano (0,124 mL, 0,85 mmol) e cloreto de índio (18,8 mg, 0,085 mmol), foram adicionados a uma solução amarela do álcool da Preparação 83 (147 mg, 0,425 mmol) em diclorometano (25 mL). Depois de 15 h em temperatura ambiente, outra porção de alilclorodimetilsilano (0,124 mL, 0,85 mmol), foi adicionada. Depois de 6 h adicionais em rt, a mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (50% a 100% de acetato de etila em hexanos), para produzir 4-(5-alil-5H-cromeno[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida como um líquido amarelo (160 mg, ~90% puro). MS (ES+) m/z: 371 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 4,05 min (Método D de HPLC Analítico).

Etapa 2

Ozônio foi borbulhado através de uma solução do produto da Etapa 1 (40 mg, 0,108 mmol) em diclorometano (3 mL) e metanol (3 mL) a -

78°C, até que a solução torne-se azul. A solução foi purgada com nitrogênio até que a cor azul desaparecesse. Trifenilfosfina suportada por poliestireno (432 mg, 1 mmol/g), foi adicionada. Depois de 6 h de agitação em temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de um tampão de celite, e o tampão enxaguado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado até N,N-dimetil-4-(5-(2-oxoetil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-2-il)benzamida cru, que foi utilizado sem purificação. MS (ES+) m/z: 405 (M+MeOH+H).

Etapa 3

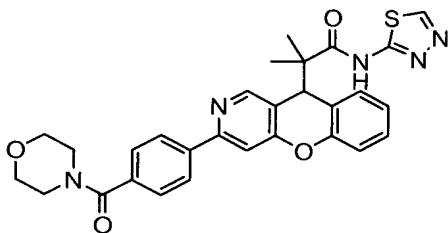
Em uma mistura do aldeído da Etapa 2, diidrogenofosfato de potássio (0,047 ml, 0,810 mmol) e clorito de sódio (0,098 g, 1,080 mmol), foram adicionados t-butanol (4 ml), uma solução de THF de 2 M de 2-metil-2-butenol (2 ml, 4,00 mmols) e água (2 ml). Depois de agitar em rt durante 2 h, o solvente orgânico foi evaporado em vácuo. O resíduo foi apreendido em acetato de etila (50 mL), lavado com salmoura (2x10 mL), secado (MgSO₄) e concentrado. Cromatografia em sílica gel, utilizando 0 a 20% de metano em diclorometano produziu ácido 2-(2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acético impuro, que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 4

Em uma solução do ácido impuro da Etapa 3 em acetonitrilo (5 mL), foram adicionados HOBT (24,81 mg, 0,162 mmol), EDC (31,1 mg, 0,162 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (21,84 mg, 0,216 mmol), e Base de Hunig (0,094 ml, 0,540 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e a 60°C durante 1 h. Os solventes orgânicos foram evaporados em vácuo. O resíduo foi diluído com NH₄Cl saturado (10 mL) e extraído com diclorometano (3x10 mL). Os extratos combinados foram concentrados e purificados por HPLC de fase reversa (coluna de 30x100 mm YMC ODS S5), para produzir o composto título como um sal de TFA (11,6 mg, 18% de rendimento durante três etapas). ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,93 (s, 1H), 7,98 - 7,96 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,66 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,88-2,85 (m, 2H);

MS (ES+) m/z: 472 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 3,58 min (Método D HPLC Analítico).

EXEMPLO 492



5 Etapa 1

Uma solução de hexano de 2,5 M de BuLi (16,46 mL, 41,1 mmols), foi adicionada gota a gota a uma solução de diisopropilamina (6,11 mL, 42,9 mmols) em THF (150 mL) a -78°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 15 min e resfriada a -78°C. Acetona (3,02 mL, 41,1 mmols), foi adicionada gota a gota. Depois de 2 h a -78°C, cloreto de 2-clorobenzoíla (3,00 g, 17,14 mmols) em THF (10 mL), foi adicionado gota a gota. O frasco foi enxaguado com THF (2 mL) e adicionado. Depois de 1 h a -78°C, a mistura foi extinguida com salmoura (200 mL) e acidificada em pH ~1 com 1 N de HCl. Os solventes orgânicos foram evaporados em vácuo. O resíduo aquoso foi extraído com EtOAc (3x100 mL). Os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados, para produzir 1-(2-clorofenil)butano-1,3-diona cru como um líquido amarelo. O material cru foi empregado na próxima etapa sem purificação. MS (ES+) m/z: 197 (M+H).

Etapa 2

Uma mistura de 1-(2-clorofenil)butano-1,3-diona cru da etapa anterior e 1,1-dimetóxi-N,N-dimetilmetanamina (2,042 g, 17,14 mmols) em tolueno (20 mL), aquecida em refluxo durante 2 h e concentrada. Cromatografia em sílica gel, utilizando 70 a 100% de acetato de etila em gradiente de hexanos, produziu 1-(2-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)butano-1,3-diona como um óleo vermelho, viscoso (2,20 g, 51% de rendimento durante 2 etapas). MS (ES+) m/z: 252 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 2,51 min (Método D de HPLC Analítico).

Etapa 3

Uma solução de hexano de 1,0 M de LiHMDS (19,86 mL, 19,86 mmols), foi adicionada gota a gota a uma solução de 1-(2-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)butano-1,3-diona (2,00 g, 7,95 mmols) e 4-(clorocarbonil)benzoato de metila (1,894 g, 9,53 mmols) em THF (100 mL) a -78°C. Depois de 1 h a -78°C, o banho frio foi removido e ácido acético (5 mL) e acetato de amônia (1,225 g, 15,89 mmols), foram adicionados. A mistura foi aquecida a 70°C durante 1 h, em refluxo durante 1,5 h, concentrada até a secura em vácuo e apreendida em N,N-dimetiliacetamida (50 mL). Depois da adição de ácido acético (5 mL), a mistura foi aquecida a 140°C durante 24 h, resfriada em temperatura ambiente, diluída com MeOH (100 mL) e água (10 mL), resfriada a 0°C durante 30 min e filtrada. O sólido foi lavado com MeOH três vezes, para produzir uma mistura 7:3 de 4-(10-oxo-10H-cromeno[3,2-c]piridin-3-il)benzoato de metila e ácido 4-(10-oxo-10H-cromeno[3,2-c]piridin-3-il)benzóico.

15 **Etapla 4**

Uma mistura dos produtos da Etapa 3, solução de 1 N de NaOH (50 mL, 50,0 mmol), MeOH (50 mL) e THF (50 mL), foi aquecida em refluxo. Depois de 1 h, MeOH adicional (50 mL) e DMF (10 mL), foram adicionados para ajudar dissolver o material de partida. Depois de um total de 6 h em refluxo, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e acidificada em pH~3 com 1 N de HCl. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com água três vezes, para produzir ácido 4-(10-oxo-10H-cromeno[3,2-c]piridin-3-il)benzóico como um sólido castanho (906 mg, 36% durante 2 etapas). MS (ES+) m/z: 318 (M+H).

25 **Etapla 5**

HOBt (145 mg, 0,945 mmol), EDC (181 mg, 0,945 mmol), e base de Hunig (0,550 mL, 3,15 mmols), foram adicionados a uma suspensão de ácido 4-(10-oxo-10H-cromeno[3,2-c]piridin-3-il)benzóico (200 mg, 0,630 mmol) em DMF (15 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL) em temperatura ambiente. Depois de 5 min, morfolina (0,110 mL, 1,261 mmol) foi adicionada. Depois de 13 h em rt, a mistura foi extinguida com NH₄Cl saturado (50 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3x50 mL). Os extratos combinados foram secados (MgSO₄) e con-

centrados, para produzir 3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona cru, que foi empregado na próxima reação sem purificação. MS (ES+) m/z: 387 (M+H).

Etapas 6

5 NaBH₄ (0,238 g, 6,30 mmols), foi adicionado a uma suspensão do 3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona cru da Etapa 5 em MeOH (50 mL) e CH₂Cl₂ (20 mL) a 0°C. Depois de 1 h a 0°C, a mistura permaneceu uma suspensão, e HPLC e LCMS não indicaram que o produto foi formado. O banho frio foi removido. MeOH adicional (50 mL),
10 CH₂Cl₂ (30 mL) e NaBH₄ (0,5 g), foram adicionados. Depois de 2,5 h, outra batelada de NaBH₄ (0,5 g), foi adicionada. Depois de 30 min, a mistura foi extinguida com NH₄Cl saturado (100 mL). O solvente orgânico foi evaporado em vácuo. O resíduo aquoso foi extraído com CH₂Cl₂ (3x100 mL). Os extra-
tos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados, para produzir (4-
15 (10-hidróxi-10H-cromeno[3,2-c]piridin-3-il)fenil)(morfolino)metanona cru, que foi empregado na próxima reação sem purificação.

Etapas 7

Em uma solução do (4-(10-hidróxi-10H-cromeno[3,2-c]piridin-3-il)fenil)(morfolino)metanona cru da Etapa 6 em CH₂Cl₂ (50 mL) a 0°C, foi a-
20 dicionada uma solução de CH₂Cl₂ de 1 M de cloreto de titânio(IV) (1,890 mL, 1,89 mmol). A suspensão castanha resultante foi agitada a 0°C durante 5 min. Metil trimetilsilil dimetilceteno acetal (0,512 mL, 2,52 mmols), foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C durante 1 h, extinguida com NaHCO₃ saturado (50 mL) e filtrada através de uma almofada de celite, para remover o
25 sal de titânio insolúvel. A almofada de filtragem foi enxaguada com CH₂Cl₂. As duas fases do filtrado foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x50 mL). A fase de CH₂Cl₂ combinada (72170-085-01) foi secada (MgSO₄) e concentrada. Cromatografia em sílica gel, utilizando 60-100% de acetato de etila em gradiente de hexanos, produziu 2-metil-2-(3-(4-
30 (morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-il)propanoato de metila como um sólido branco (179,2 mg, 60% de rendimento durante 3 etapas).

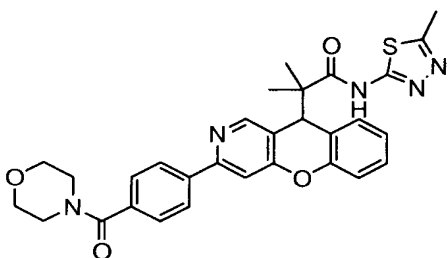
Etapa 8

2-Propanotiolato de sódio (58,5 mg, 0,596 mmol), foi adicionado a uma solução de 2-metil-2-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-il)propanoato de metila (140,9 mg, 0,298 mmol) em DMF (5 mL), e a mistura foi aquecida a 50°C. Depois de 1 h a 50°C, 2-propanotiolato de sódio adicional (58,5 mg), foi adicionado. A mistura foi agitada a 50°C durante a noite. Outra porção de 2-propanotiolato de sódio (200 mg), foi adicionado. Depois de outra hora a 50°C, a mistura foi extinguida com NH₄Cl saturado (20 mL) e extraída com EtOAc (4x20 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secados (MgSO₄) e concentrados, para produzir ácido 2-metil-2-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-il)propanóico como um sólido (145,5 mg). MS (ES⁺) m/z: 459 (M+H); tempo de retenção de HPLC: 3,51 min (Método D de HPLC Analítico).

Etapa 9

Base de Hunig (0,072 mL, 0,410 mmol), foi adicionada a uma mistura de ácido 2-metil-2-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-il)propanóico (31,3 mg, 0,068 mmol), HOBT (20,91 mg, 0,137 mmol), EDC (26,2 mg, 0,137 mmol) e 1,3,4-tiadiazol-2-amina (20,71 mg, 0,205 mmol) em DMF (2 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min, a 60°C durante 1 h, a 80°C durante 4 h e concentrada. A purificação por HPLC de fase reversa preparativa (utilizando cromatografias líquidas Shimadzu 10A e coluna de 30 x 250 mm Waters Sunfire S10) produziu o Exemplo XX como um sólido branco (25,5 mg, 57% de rendimento), assumido como sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,13 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,26 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8,22 Hz, 2 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,36-7,38 (m, 2 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 3,81 (br s, 4 H), 3,68 (br s, 2 H), 3,50 (br s, 2 H), 1,27 (s, 3 H), 1,25 (s, 3H); MS (E⁺) m/z: 542 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,52 min (Método D de HPLC Analítico).

EXEMPLO 493



Seguindo o procedimento análogo à Etapa 9 do Exemplo 492, o composto título foi preparado a partir de ácido 2-metil-2-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-il)propanóico e 5-metil 1,3,4-tiadiazol-2-amina. MS (E⁺) m/z: 556 (M+H); tempo de retenção de LC: 3,68 min (Método D de HPLC Analítico).

DADOS DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

A atividade de AP-1 dos Exemplos 1 a 491 é determinada onde a EC₅₀ de AP-1 é menos do que 1 uM. Os valores de inibição máxima de AP-1 acompanhantes são da mesma forma determinados. Onde a EC₅₀ de AP-1 é maior do que 1 uM e/ou a inibição máxima é menos do que 20%, a afinidade de ligação (K_i) do receptor de glicocorticóide (GR) é determinada.

Os dados apresentados abaixo foram obtidos utilizando os ensaios referidos na Tabela e descritos aqui na seção *supra* ENSAIO.

Exemplo N°	GR (K _i , nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (K _i , nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans-repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans-repressão Celular)
1			156,90	69,29
2				42,73
3				47,84
4				56,46
5			58,20	65,97
6			460,60	67,91
7			302,70	64,91
8			546,20	69,02

Exemplo N°	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
9		154,20		
10			16,80	86,50
11			881,90	68,50
12			460,60	67,91
13			566,50	60,26
14		5455,00		
15			501,30	65,89
16			303,40	59,92
17			334,90	67,95
18			541,90	37,62
19				52,68
20			473,30	46,87
21				60,79
22		1637,00		
23		445,20		
24			15,72	78,77
25		41,10		
26				26,90
27				14,96
28				43,67
29			139,00	66,36
30			337,80	67,25
31			178,70	69,38
32			301,50	67,61
33			31,76	55,20

Exemplo N°	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
34			3,52	71,85
35			80,64	72,28
36		1040,00		
37		1,40		
38				70,38
39		39,70		
40			461,00	47,76
41			5,82	73,76
42			3,70	73,41
43			13,41	71,92
44				69,30
45			102,40	71,48
46			90,23	67,62
47			534,10	66,66
48		60,90		
49			40,29	68,76
50			165,20	74,75
51			6,87	77,91
52			212,90	70,81
53			78,51	72,00
54			13,11	71,39
55			21,47	75,53
56		233,30		
57			11,54	74,78
58			3,71	70,02

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
59			11,76	58,39
60		35,70		
61		909,00		
62		58,00		
63				75,82
64			19,86	79,28
65			345,40	32,22
66		665,20		
67		107,00		
68		820,20		
69		515,40		
70		761,70		
71		517,20		
72	>1154			
73			735,40	60,62
74			318,60	71,16
75		29,00		
76		76,40		
77			91,63	73,89
78			163,80	65,08
79			9,42	62,34
80	56,09			
81		242,90		
82			125,80	72,61
83			15,03	69,64

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
84		103,70		
85				88,40
86		32,90		
87			91,11	45,95
88			127,70	49,23
89			18,08	68,32
90			6,43	59,47
91		2554,00		
92		1200,00		
93		1266,00		
94		403,50		
95			574,10	52,19
96		22,10		
97		296,00		
98		88,70		
99		18,30		
100			256,10	71,73
101	19,76			
102			57,97	45,01
103	6,06			
104	4,50			
105			12,19	30,54
106			24,12	48,41
107			833,30	22,82
108	13,60			

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
109			182,50	60,22
110			183,40	35,68
111			14,60	40,67
112		9,30		
113	62,63			
114	49,90			
115			3,90	31,34
116	346,10			
117	123,10			
118	76,60			
119			83,02	45,30
120			29,63	40,32
121			59,45	44,82
122	79,97			
123	17,82			
124	65,14			
125			94,33	33,24
126			49,73	30,84
127		29,70		
128			92,02	66,34
129			307,30	39,52
130			111,00	31,48
131			970,00	45,65
132			95,98	50,08
133			584,90	61,32

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
134		444,10		
135		537,30		
136		141,40		
137		221,50		
138		11,40		
139			95,54	26,80
140			93,65	64,12
141			92,10	44,23
142		156,20		
143		744,40		
144		5455,00		
145		1162,00		
146		37,00		
147		4026,00		
148		11,10		
149		11,00		
150		26,90		
151	7,58			
152		10,90		
153			982,50	73,55
154			236,10	46,25
155		31,80		
156		80,90		
157		186,40		
158			200,00	62,52

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
159			478,80	30,33
160		5455,00		
161		36,60		
162		255,50		
163			16,78	49,60
163a			4,9	64,40
164a			8,5	57,97
165a			9,8	53,39
166a			14,5	56,11
164			5,58	57,26
165			25,63	56,92
166			43,40	54,18
167			36,57	57,94
168	485,60			
169			92,74	48,82
170			182,30	44,12
171	7,15	10,20		
172			13,21	59,04
173			82,49	44,82
174	10,16			
175	51,98	49,40		
176			118,50	43,54
177	>1154	459,70		

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
178	10,58	4,70		
179	64,62	37,90		
180	22,82	14,60		
181	>1154	182,70		
182			108,60	33,12
183	44,43	20,40		
184	6606,00	263,10		
185	>1154	697,40		
186	386,10	84,60		
187	33,10	34,40		
188	28,88	8,10		
189	19,63	11,70		
190	11,53	5,70		
191			22,64	37,51
192	12,33	13,10		
193	11,14	8,50		
194	4,63	7,10		
195	735,70	505,30		
196	6,26	15,90		
197	9,27	23,30		
198			22,17	34,38
199			27,60	48,94
200			133,80	53,76
201			36,34	65,46
202			218,60	38,37

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
203	4,61	13,10		
204			42,75	44,75
205			8,50	57,72
206			21,31	54,73
207			32,61	37,96
208			12,25	54,08
209			14,30	50,21
210			77,73	39,38
211			41,28	49,63
212			19,59	63,05
213	7,95			
214	1,37			
215	2,50			
216	4,14			
217			41,03	45,81
218	1,24			
219			180,30	35,87
220			105,20	52,23
221			28,92	62,97
222			100,20	61,88
223			838,90	27,87
224	8,06			
225			919,70	45,65
226			18,14	49,05
227			37,94	42,50

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
228			51,53	28,32
229			42,01	39,34
230			550,10	52,33
231			733,40	38,36
232	4,57			
233	11,29			
234			405,40	27,08
235	4,85			
236	9,44			
237	6,04			
238			601,00	62,32
239			12,43	44,85
240			51,87	61,72
241			25,28	46,83
242	412,30			
243	>1154			
244	>1154			
245	1,01			
246			325,40	81,76
247			4,74	52,38
248			21,45	55,87
249			11,20	42,38
250			17,84	48,42

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
251			17,45	54,92
252			34,61	60,94
253	6,28			
254			23,62	41,80
255	16,11			
256	180,30			
257			12,44	63,96
258			533,50	40,99
259			72,21	23,33
260			23,14	67,28
261			4,74	52,38
262	18,19			
263			15,42	58,05
264			115,20	33,74
265	126,20			
266			11,20	42,38
267			568,70	40,78
268	9,45			
269	14,75			
270	20,94			27,98
271	218,00			
272	12,58			
273	19,91			20,96
274			234,10	62,19
275	2,60			26,02

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
276	4,05			27,21
277	81,32			24,52
278	30,53			
279	20,84			
280	10,75			33,52
281	33,50			
282	13,41			
283	9,21			24,64
284	17,37			
285	5,84			45,31
286	12,15			49,83
287	16,82			
288	13,80			35,54
289	19,98			24,29
290	20,36			28,80
291	43,96			26,99
292	10,84			
293	10,43			25,39
294	29,30			59,35
295	38,73			24,36
296	19,13			
297	>1154			
298	241,90			25,36
299	13,28			
300			14,83	61,77

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
301	20,25			28,57
302	126,30			
303	278,00			28,59
304	149,00			
305	24,71			38,32
306	9,85			43,48
307	67,51			37,14
308	313,00			
309			41,50	34,95
310			785,90	52,93
311	25,77			
312			266,70	73,06
313	4,65			
314			18,01	69,78
315			749,90	40,86
316			60,90	35,90
317	23,69			
318			63,08	27,55
319	110,30			
320	13,11			
321	30,56			
322	18,89			
323	3,69			
324			431,10	54,88
325			90,21	56,09

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
326	10,49			
327			8,93	59,45
328			18,63	66,06
329			582,70	40,81
330			21,94	60,62
331			33,71	36,28
332	9,56			
333			24,69	52,71
334			3,36	36,22
335			37,94	55,97
336			20,40	55,80
337			102,80	51,49
338	311,80			
339			184,70	38,40
340			54,77	67,61
341			14,82	50,27
342			51,68	41,54
343			18,44	29,68
344			39,64	44,55
345			124,30	54,25
346	3,04			
347	5,63			
348			300,30	34,37
349	5,88			31,72
350			519,90	45,06

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
351	146,70			
352	42,06			
353	13,03			
354	20,10			28,93
355	19,56			
356	581,90			
357	31,36			29,62
358	40,50			
359	30,08			
360	154,10			
361	14,62			
362	804,70			
363			247,10	47,74
364			244,20	58,90
365	18,25			
366	200,00			
367	692,30			
368			38,59	46,80
369			33,04	55,45
370			34,22	57,60
371			22,27	48,73
372			28,28	52,42
373			32,80	45,61
374			30,91	50,87
375			82,80	51,24

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
376			34,42	45,09
377			32,72	49,10
378			72,62	48,18
379			73,97	51,21
380			100,60	53,58
381			45,25	52,00
382			205,80	47,22
383			46,32	41,78
384			61,85	42,30
385			96,47	28,99
386			89,04	34,32
387			82,02	52,49
388			34,22	57,60
389			50,54	55,20
390			42,77	56,63
391			52,02	44,08
392			49,73	44,82
393			53,37	43,80
394	4,00			
395	1,19			
396	10,62			
397	40,89			
398			479,60	50,00
399			332,90	69,30
400	37,32			

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
401			778,30	35,10
402	698,60			
403	61,21			
404			22,49	70,62
405	423,70			
406	176,30			
407	958,20			
408			363,90	24,10
409	78,16			
410			53,32	48,15
411			161,10	58,47
412	22,27			
413	37,74			
414	589,00			
415	64,10			
416	94,46			
417			67,32	54,11
418			82,09	29,07
419			71,86	46,63
420			41,94	42,14
421			49,78	42,56
422			84,14	41,58
422a			51,50	50,45
422b			46,72	63,52
423			81,98	30,36

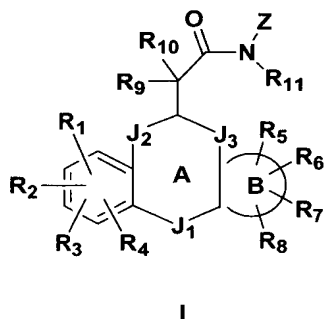
Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
424			150,30	59,58
425			84,43	49,89
426			117,10	31,80
427			187,80	25,13
428			30,29	26,89
429			67,27	41,78
430			34,69	47,22
431			69,04	41,78
432			52,66	40,25
433			40,97	46,21
434			197,10	38,45
435			291,80	27,88
436			95,67	44,01
437	11,06			
438	53,10			
439	65,80			
440	20,97			
441			63,91	52,35
442			126,60	50,14
443			134,40	51,70
444			44,20	57,54
445			38,48	45,74
446			412,60	27,69
447			95,37	53,02
448			178,40	56,59

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
449			126,40	48,87
450			59,16	26,30
451	5,57			
452			11,11	53,38
453	17,60			
454			25,34	49,46
455			24,61	58,63
456			41,48	45,84
457			16,56	51,89
458			53,25	35,19
459			101,70	35,43
460			30,33	56,91
461			53,38	50,80
462	3,78			
463			45,30	26,23
464			18,20	54,01
465			16,55	61,53
466			28,25	56,07
467			14,97	57,51
468			35,39	53,30
469	49,82			
470			24,60	43,03
471			63,91	52,35
472			26,92	47,04
473			40,19	52,52

Exemplo Nº	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (I) ^a)	GR (Ki, nM) (Ensaio de Ligação de GR (II) ^b)	EC ₅₀ de AP-1, nM, (Ensaio de Trans- repressão Celular)	% de inib. Max de AP-1 (Ensaio de Trans- repressão Ce- lular)
474			85,40	37,88
475	18,31			
476	16,37			
477			39,75	44,78
478			16,02	41,78
479			47,00	44,36
480			27,01	43,97
481			579,30	33,76
482	44,97			
483	426,20			
484			19,32	29,79
485			42,36	38,86
486			15,78	50,34
487	>1154			
488			42,92	34,48
489	143,80			
490	14,82			
491	>1154			
492			182,00	28,40
493	108,90			

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula (I),



um enantiômero, diastereômero, tautômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

5 Z é selecionado a partir de heterociclo, heteroarila e ciano;

A é selecionado a partir de um anel carbocíclico de 5 a 8 membros e um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

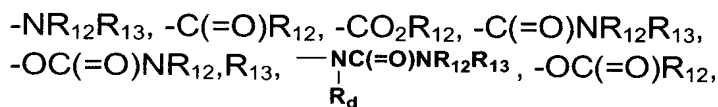
o anel B é selecionado a partir de uma cicloalquila, cicloalquên-
ila, arila, anel de heterociclo e anel de heteroarila, em que o anel B é fundido
10 ao anel A e o anel B é opcionalmente substituído por um a quatro grupos
que são os mesmos ou diferentes e, são independentemente selecionados a
partir de R₅, R₆, R₇ e R₈;

J₁, J₂ e J₃ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
independentemente -A₁QA₂-;

15 Q é independentemente a cada ocorrência selecionado a partir
de uma ligação, O, S, S(O) e S(O)₂;

A₁ e A₂ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
independentemente selecionados a partir de uma ligação, C₁₋₃ alquileno, C₁₋₃
alquileno substituído, C₂₋₄alquênileno e C₂₋₄alquênileno substituído, contanto
20 que A₁ e A₂ sejam selecionados de forma que o anel A seja um anel carbo-
cíclico de 5 a 8 membros ou um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ e R₈ são os mesmos ou diferentes e em
cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidro-
gênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída,
25 alquinila, alquinila substituída, alcóxi, substituída alcóxi, nitro, ciano, OR₁₂,



-NR₁₂C(=O)R₁₃, -NR₁₂C(O)OR₁₃, -NR₁₂C(S)OR₁₃, S(O)_pR₁₆, NR₁₂SO₂R₁₆,
 dialquilaminoalcóxi, alcoxialquiloalquilóxi, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquila, cicloal-
 5 quenila, cicloalquinila, heterociclo, arila e heteroarila; e/ou (ii) onde possível,
 cada um dentre R₁-R₈ é empregado junto com qualquer um dentre R₁-R₈
 localizado em um átomo adjacente para formar um anel fundido; e/ou (iii)
 onde possível qualquer um dentre R₁-R₈ é empregando junto com qualquer
 um dentre R₁-R₈ localizado no mesmo átomo para formar um grupo oxo, al-
 10 quenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

R₉ e R₁₀ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
 independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alqui-
 la, alquila substituído, alquenila, alquenila substituído, alquinila, alquinila
 substituído, nitro, ciano, OR₁₄, NR₁₄R₁₅, C(=O)R₁₄, CO₂R₁₄, C(=O)NR₁₄R₁₅, -
 15 O-C(=O)R₁₄, NR₁₄C(=O)R₁₅, NR₁₄C(=O)OR₁₅, NR₁₄C(=S)OR₁₅, S(O)_pR₁₇,
 NR₁₄SO₂R₁₇, SO₂NR₁₄R₁₅, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e he-
 teroarila; ou (ii) juntos com o átomo ao qual eles são ligados, R₉ e R₁₀ são
 empregados juntos para formar um grupo carbonila, alquenila, alquenila
 substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

20 R₁₁ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substitu-
 ída, C(=O)alquila, CO₂(alquil), SO₂alquila, alcóxi, amino, amino substituído,
 arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ e R₁₅, são os mesmos ou diferentes, e a cada ocor-
 rência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, alqui-
 25 la, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila
 substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo; ou (ii)
 onde possível R₁₂ é empregado junto com R₁₃, e/ou onde possível, R₁₄ é
 empregado junto com R₁₅ para formar uma heteroarila ou anel heterociclo;

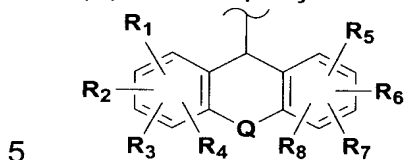
R₁₆ e R₁₇, são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
 30 independentemente selecionados a partir de alquila, alquila substituída, al-
 quenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, ci-
 cloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo;

R_d é H, alquila ou arila; e

p é 0, 1 ou 2,

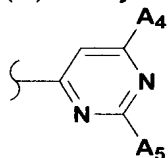
contanto que

(1) onde a porção tricíclica na composto de fórmula I for



onde Q for O e R_1 a R_8 forem cada qual H , então,

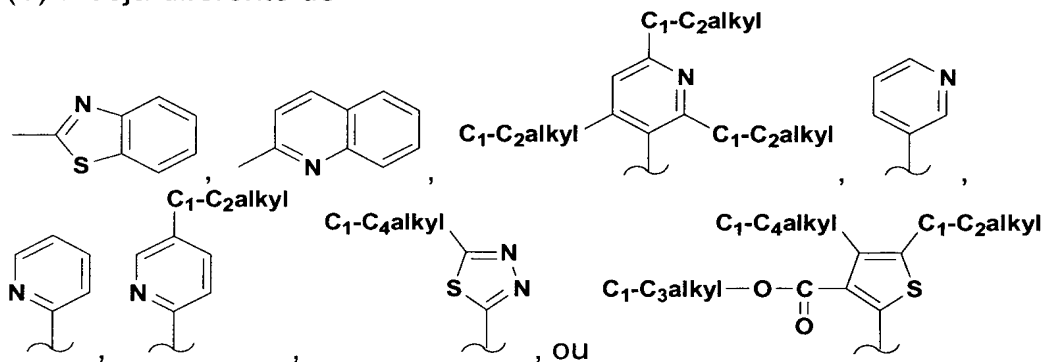
(a) Z seja diferente de



onde A_4 e A_5 são os mesmos ou diferentes, e são independentemente H ou

10 C₁-C₂alquil-; ou

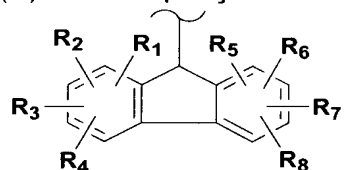
(b) Z seja diferente de



LEGENDA DA FIGURA:

15 - alquila

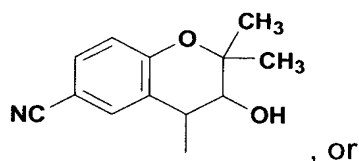
(2) onde a porção tricíclica for



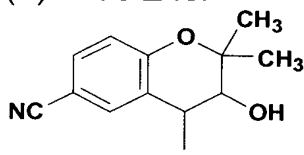
onde R_1 a R_8 foram cada qual H ,

então

20 (a) Z seja diferente de

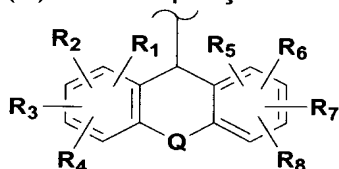


(b) onde Z for



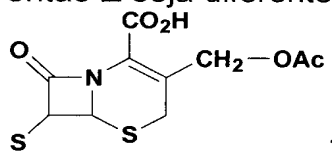
então R_{11} seja diferente de um C_1 - C_2 -alquilenos substituído;

5 (3) onde a porção tricíclica for

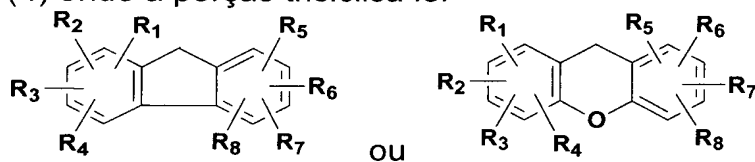


onde Q for S ou SO_2 e R_1 a R_8 forem cada qual H,

então Z seja diferente de

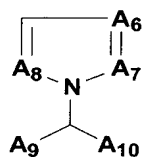


10 (4) onde a porção tricíclica for



onde R_1 a R_8 forem cada qual H,

então Z seja diferente de



15 onde A_6 , A_7 e A_8 forem independentemente N ou CH,

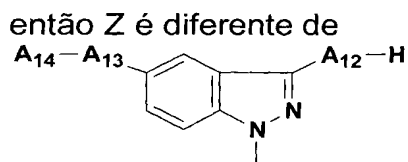
A_9 for $-(CH_2)_d-A_{11}$ onde d for 0 a 4;

A_{11} for OH, CO_2H , 5-tetrazolila, $-COO(C_1-C_4\text{alquil})n_a$ ou CN-;

n_a for 0 a 4; e

A_{10} for C_4 - C_7 alquila de cadeia linear;

20 (5) onde a porção tricíclica for

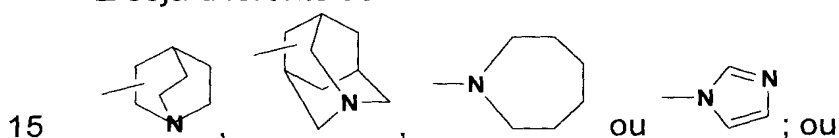

$$A_{14}-A_{13} \text{---} \text{C}=\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} A_{12}-H$$
$$\begin{array}{c} \text{---NH---C---NH---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{---NH---C---O---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{---NH---C---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \text{ ou}$$
$$\begin{array}{c} \text{---NH---C---NH---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{---NH---C---O---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{---NH---C---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \text{ ou}$$

A_{14} for H_1

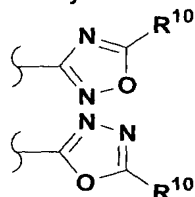
C₃-C₇ cicloalquila,

um quinolin-2-ilmetóxi ou piridin-ilmetóxi; ou

Z seja diferente de



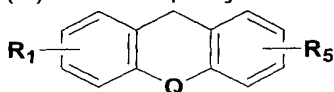
Z seja diferente de



onde R_{10} for um sistema de anel azacíclico não aromático ou azabicíclico

20 não aromático;

(6) onde a porção tricíclica for

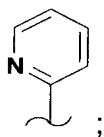


Q for -O-, -S-, -C(R³R⁴)-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-(C=O)-, -(C=O)-CH₂-, CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-O-,

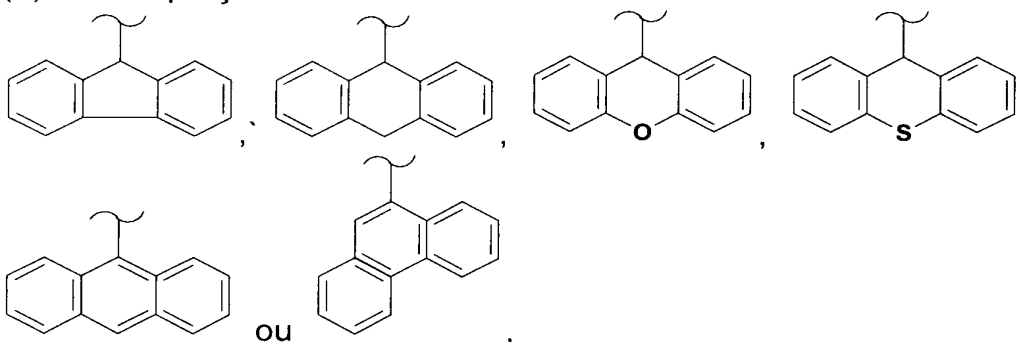
$-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{S-CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{CH(R}^5\text{)CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH(R}^5\text{)-}$, $-(\text{C=O})-$ ou $-(\text{S=O})-$ em que R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio ou C_{1-7} -alquila; e em que R^5 é C_{1-7} -alquila ou fenila;

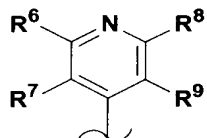
5 então Z seja diferente de



(7) onde a porção tricíclica for



10 então Z for diferente de



em que:

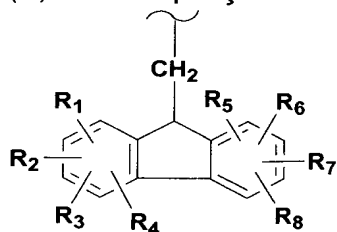
- R^6 e R^7 são cada qual independentemente selecionados a partir de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila contendo 1 a 5 átomos de halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, nitro- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ciano - $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcanoil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcoxycarbonil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquiltio- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcanossulfinil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcanossulfonil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, halo- $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila contendo 1-5 átomos de halogênio, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, halo- $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila contendo 1-5 átomos de halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila e halogênio; ou

R^6 e R^7 , empregados juntos, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou insaturado de 5 a 7 membros, que pode conter um ou dois heteroátomos selecionados a partir de O e S; e

R^8 e R^9 são cada qual independentemente selecionados a partir

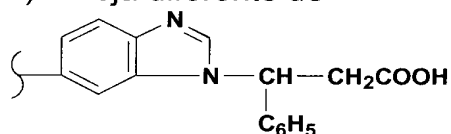
de hidrogênio, C₁-C₆ alquila e halogênio;

(8) onde a porção tricíclica for



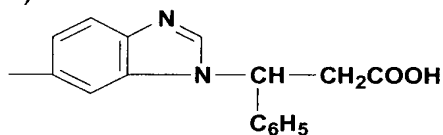
então

5 a) Z seja diferente de



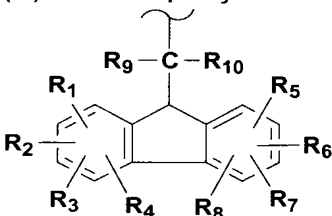
ou um homólogo deste,

b) se Z for

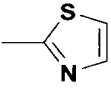


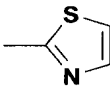
10 ou um homólogo deste, então R₁₁ é diferente de H; ou

(9) onde a porção tricíclica é

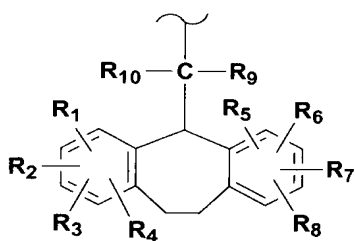


então

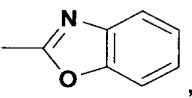
a) Z é diferente de  substituído ou não substituído, ou

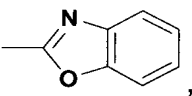
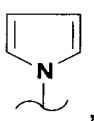
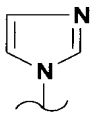
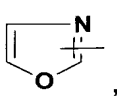
15 b) onde Z for  substituído ou não substituído, então pelo menos um ou R₉ e R₁₀ forem diferentes de H e/ou R₁₁ for diferente de H;

(10) onde a porção tricíclica é



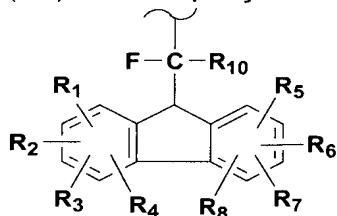
então

a) Z seja diferente de ,

b) onde Z seja , , ,  ou ,

5 então R_{11} é diferente de H e/ou pelo menos um dentre R_9 e R_{10} seja diferente de H;

(11) onde a porção tricíclica for

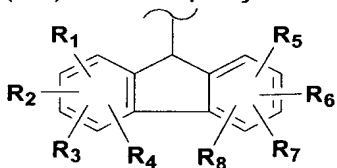


então

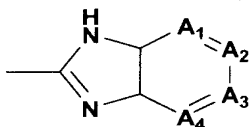
10 a) Z seja diferente de heteroarila ou

b) onde Z for heteroarila, então R_{11} seja diferente de H e/ou R_{10} seja diferente de H; ou

(12) onde a porção tricíclica for

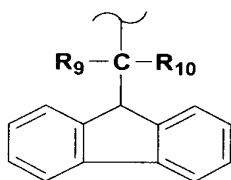


15 então $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ e R_8 seja diferente de

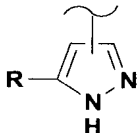


em que A_1, A_2, A_3 e A_4 são selecionados de CR_a ou N, onde R_a é H ou um substituinte; ou

(13) onde a porção tricíclica for



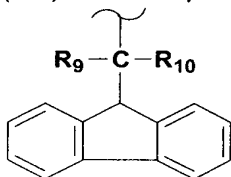
então Z seja diferente de



onde R é C₃-C₆cicloalquila opcionalmente substituída por C₁-C₆ alquila ou arilalquila ou um homólogo deste;

5

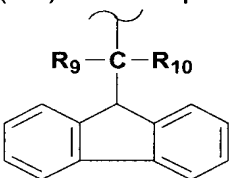
(14) onde a porção tricíclica for



e Z for heteroarila que contém ou heterociclila que contém um átomo de N no anel, então a Z heteroarila ou heterociclila não possa ser substituída com um grupo R'A, onde R' é heterocíclico opcionalmente substituído ou fenila, e A é (CH₂)₀₋₂(O)_{0 ou 1} ou (CR³R⁴)_{0 ou 1}NR⁵(CO)_{0 ou 1} onde R³, R⁴ = H ou R³ + R⁴-imino e R⁵ = H ou alquila;

10

(15) onde a porção tricíclica for



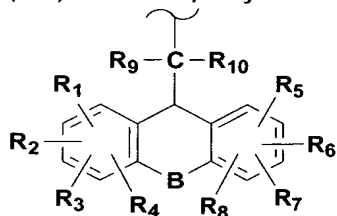
15 e Z for diferente de um anel heterocíclico de 5-7 membros contendo um N, O e/ou S cujo anel heterocíclico é substituído por $\text{---D---A---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---R}^1$ onde D é ¹-⁴Calquileno, O ou S,

A for um carbocíclico anel de 3 a 7 ou um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo N, O e/ou S e

20

R¹ for OH, alcóxi ou NR¹⁰R¹¹, onde R¹⁰ e R¹¹ podem ser H ou alquila, cujo Z e/ou da mesma forma, pode ser opcionalmente substituído por 1-3 grupo(s) que pode(m) ser C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, halo, trialometila, CN ou NO₂; ou

(16) onde a porção tricíclica for



onde B for O ou S, então,

- a) Z seja diferente de diidrofurila opcionalmente substituída ou diidrotienila opcionalmente substituída,

b) ou se Z for diidrofurila opcionalmente substituída ou diidrotienila opcionalmente substituída, então,

1) pelo menos um dentre R_9 e/ou R_{10} seja diferente de H ou

2) R_{11} seja diferente de H ou alquila inferior.

2. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

B é um anel de fenila, piridimnila ou pirazinila;

J_1 é O, S, SO, SO_2 , uma ligação, CH_2 ou CH_2CH_2

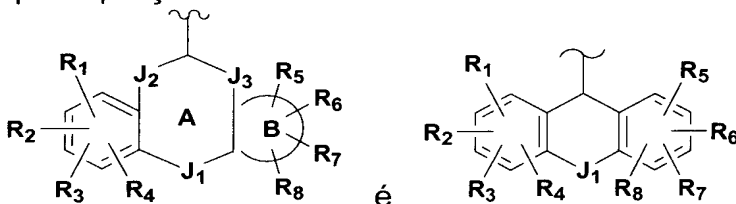
J_2 e J_3 são cada qual uma ligação.

3. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-2, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que J_1 é O, S, SO, SO_2 ou uma ligação.

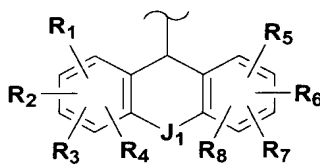
4. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-3, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em

- que B é um anel de piridinila substituída com arila ou arila substituída.

5. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-3, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que a porção tricíclica:



é



6. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-5 ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

R_2 , R_3 e R_4 são cada qual hidrogênio;

R_6 , R_7 e R_8 são cada qual hidrogênio;

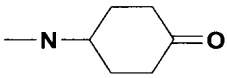
R_1 é selecionado a partir de hidrogênio, CF_3 , alcóxi, halogênio, hidroxila e dialquilaminoalcóxi; e

5 R_5 é selecionado a partir de hidrogênio, CF_3 , alcóxi, halogênio, amino, dialquilamino, heterociclo, arila, carboxiarila, alcoxiarila, alquilarila, heterociclocarbonilarila, alcoxi(halo)arila, carboxi(halo)arila, dialquilamino-carbonilarila, alquilamino, hidroxila, dialquilaminoalcóxi, arilalquilamino, alco-xiarilalquilamino, alquilheterociclo, arilalquila, heterocicloalcóxi, arileterociclo,
10 arilalquil(alquil)amino, haloarila, dialquilaminoarila, haloarila, alcoxialcoxial-coxila, alquilcarbonilamino, heteroarila, dialquilarila, hidroxiarila, alcoxicarbo-nilarila, alquilcarbonilaminoarila, alquilsulfonilaminoarila, ariloxiarila, alquiltio-arila, aminoarila, alquilcarbonilarila, arilalcoxiarila e cianoarila.

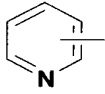
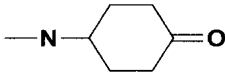
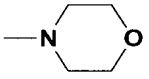
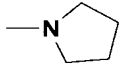
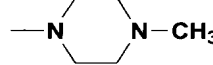
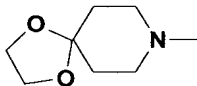
7. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-5, ou um enantiômero,
15 diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 , R_2 e R_3 são cada qual hidrogênio; e R_4 é selecionado a partir disso de hidrogênio, CF_3 , alcóxi, dialquilaminoalcóxi, hidroxila e alcoxialquioxialcó-xi, um enantiômero, diastereômero ou tautômero ou um éster de pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

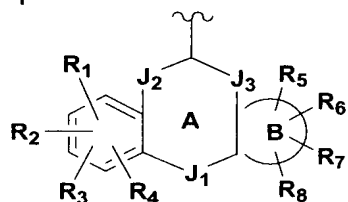
20 8. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-5 e 7, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou a sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_1 , R_2 e R_3 são cada qual hidrogênio, e R_4 é selecionado a partir de hi-drogênio, CF_3 , CH_3O , $N(CH_3)_2CH_2CH_2O-$, OH e $CH_3-O-(CH_2)_2O-CH_2-O-$.

9. Composto, de acordo com a Reivindicação 1-8, ou um enantiômero, dias-
25 tereômero, tautômero ou a sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_5 , R_6 e R_7 são cada qual hidrogênio, e R_8 é selecionado a partir de hidro-gênio, hidroxila, CF_3 , alcóxi, halogênio, dialquilaminoalcóxi, alcoxialquioxial-quilóxi, alquilamino, heterociclo, arilalquilamino, alcoxiarilalquilamino, dialqui-

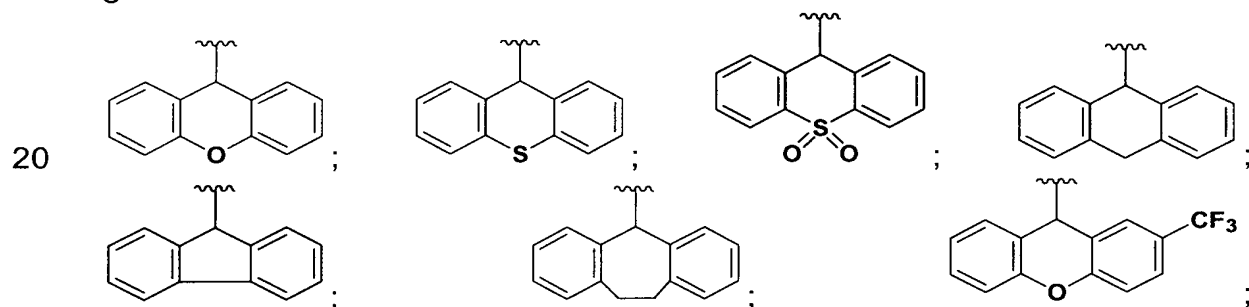
lamino, , alcoxiarila, arila, trifluorometoxilarila, carboxiarila,
30 haloalquila, dialquilaminoarila, naftila, alquilfenila, CF_3 arila, alquilcarbonila-minoarila, dialquilarila, hidroxiarila, alcoxicarbonilarila, alquilcarbonilaminoari-

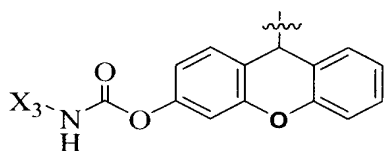
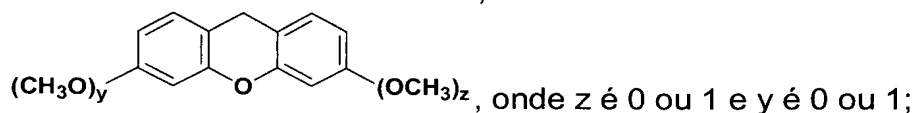
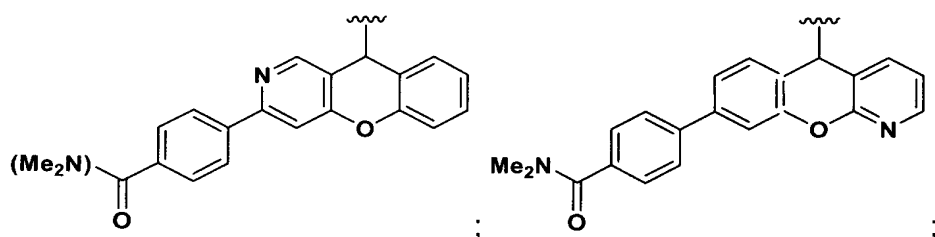
la, alquilsulfonilaminoarila, arilarila, alquilsulfonilarila, aminoarila, arilalquilo-xiarilcianoarila e alquilarila.

10. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-9, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou a sal farmaceuticamente aceitável deste, em
- 5 que R_5 , R_6 e R_7 são cada qual hidrogênio e R_8 é selecionado a partir de hidrogênio, Cl, $(CH_3)_2N(CH_2)_2O-$, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2O-$, benzilamino, metoxibenzilamino, $N(CH_3)_2CH_2CH_2O-$, OH, CF_3 , CH_3O- , dimetilamino, metoxifenila, fenila, $CF_3OC_6H_4-$, $CO_2H-C_6H_4$, $CN-C_6H_4$, $s-C_4H_9-C_6H_4-C_2H_5O-C_6H_4$, $s-C_4H_9-C_6H_4$, $-C_3H_7-C_6H_4-$, $n-C_4H_9-O-C_6H_4-$, $C_2H_5-C_6H_4-$, $t-C_4H_9-C_6H_4-$,
- 10 $CH_3COC_6H_4-$, $C_6H_5CH_2OC_6H_4-$, $C_6H_5-C_6H_4-$, $C_6H_5-O-C_6H_4-$, $CH_3SC_6H_4-$, $NH_2C_6H_4-$, $CH_3-SO_2-NHC_6H_4-$, $F-C_6H_4$, C_6H_5- , ClC_6H_4 , $-diCH_3$ amino, naftila, $CH_3C_6H_4$, $CF_3C_6H_4-$, $CH_3CONHCC_6H_4-$, $CH_3OC_6H_4$,
- , $di-CH_3C_6H_3-$, HOC_6H_4- , $CH_3OCOC_6H_4-$, , ,
- ,  $-CH_3$ e .
- 15 11. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-2, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

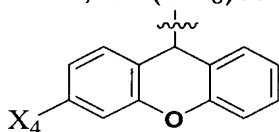


é

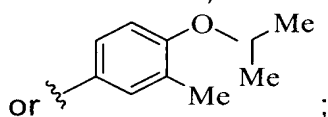
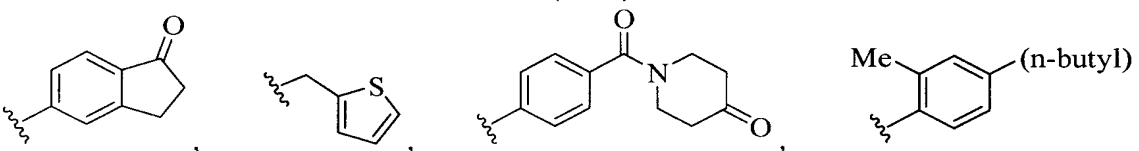
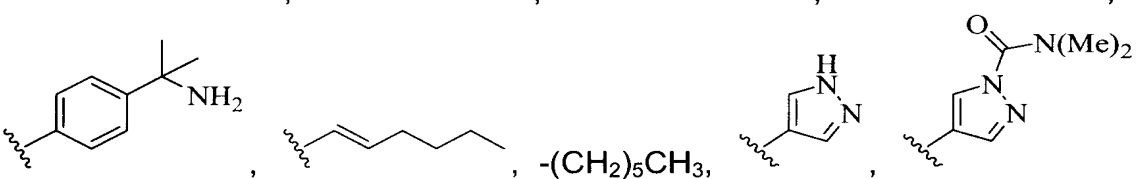
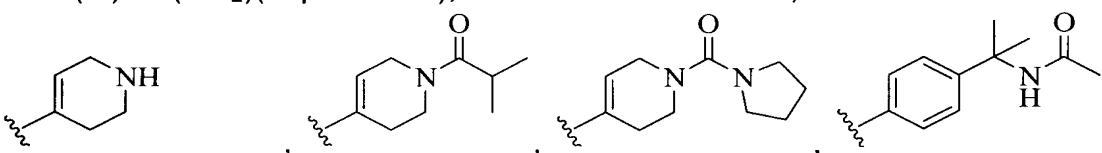
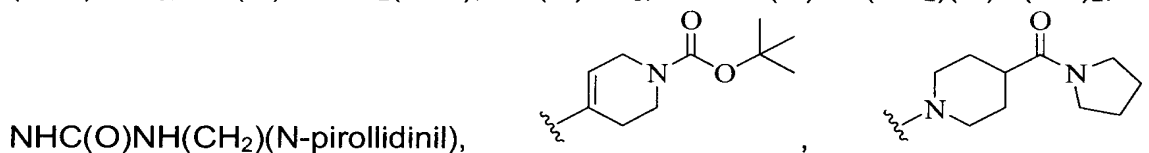


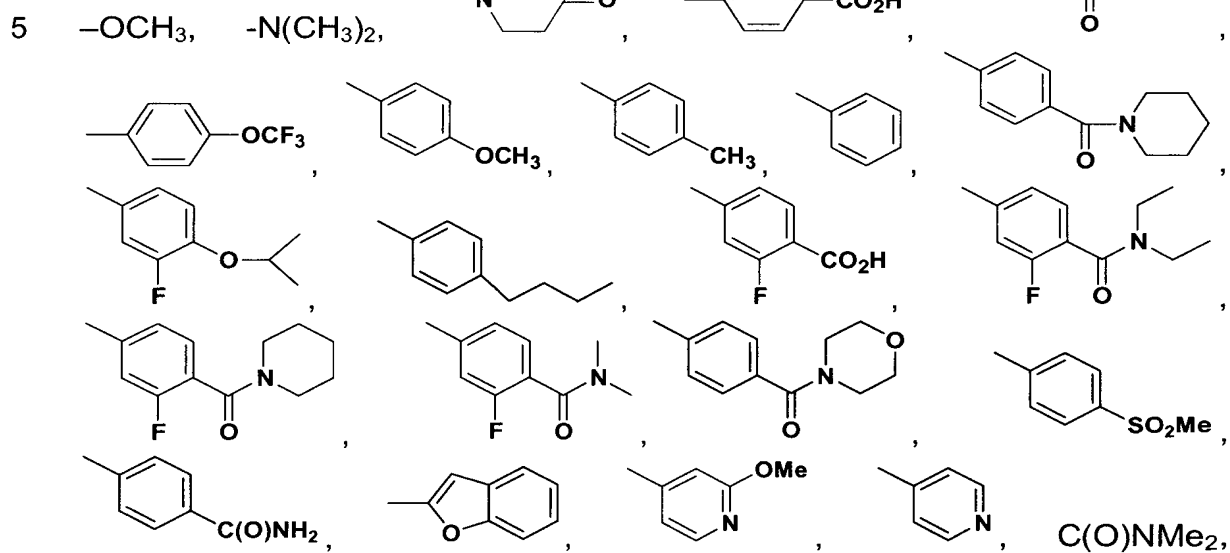
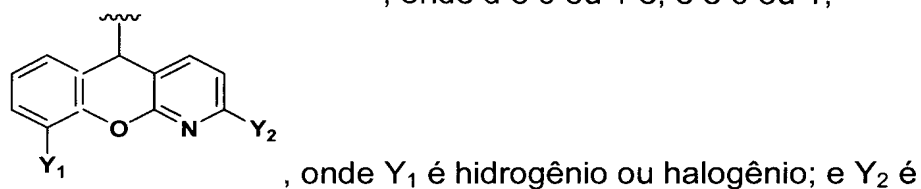
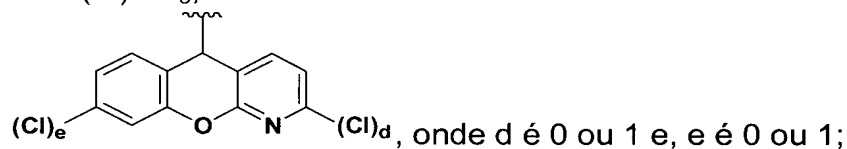
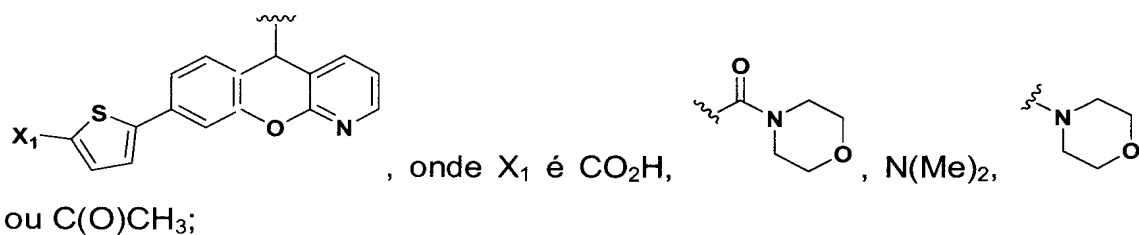


, onde X_3 é benzila, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, Etila, $\text{CH}_2(2\text{-furil})$, cicloexila, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2(\text{fenil})$, $\text{CH}_2(2\text{-tienil})$, $\text{CH}_2(4\text{-fluorofenil})$, terc-butila, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{etila}$, $(\text{CH}_2)_2(4\text{-metoxifenil})$, 4-metoxifenila ou $\text{CH}_2(\text{cicloexil})$;

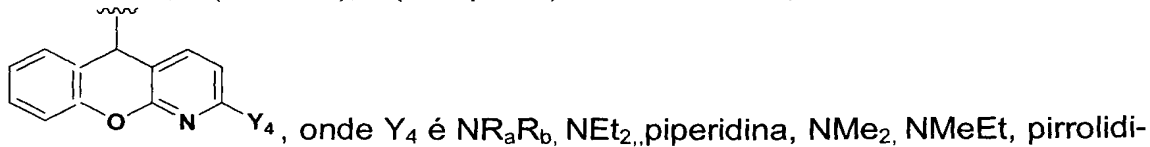
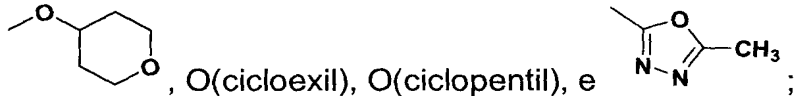


, onde X_4 é $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{cicloexil})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{metil})$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{fenil})$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)(\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$, -



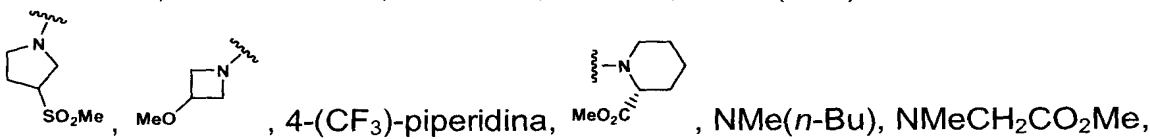
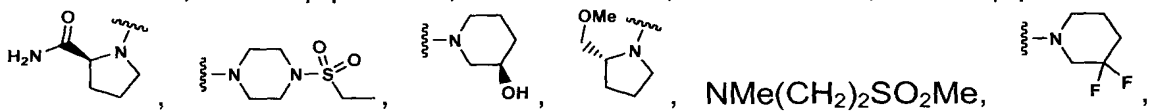
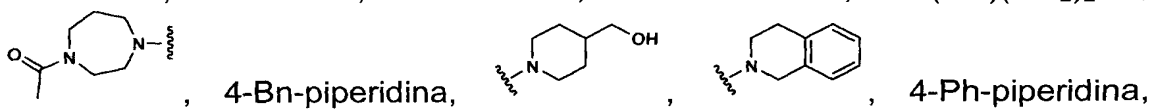
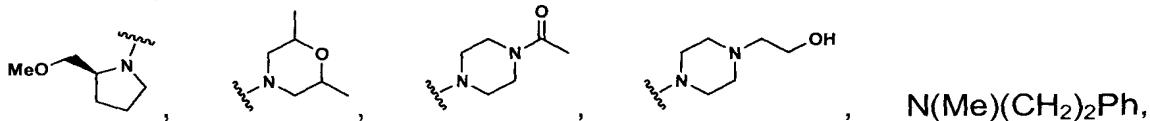
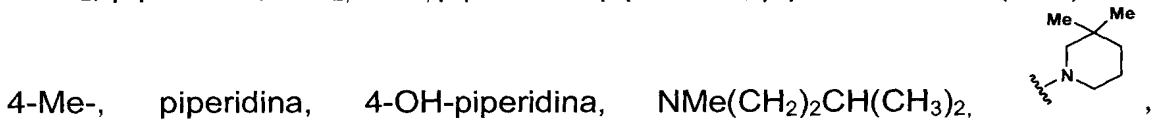


SO₂NH(isopropil), CH₂CO₂CH₃, CH(OH)CH₃, CH(OH)(Isopropil), S(O)CH₃,

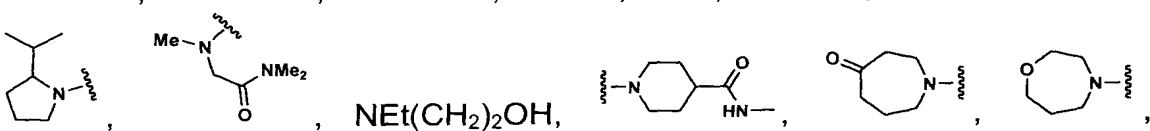
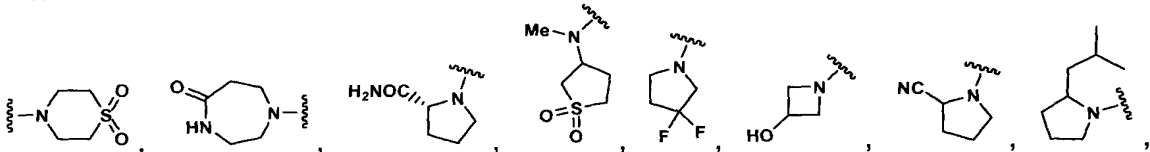
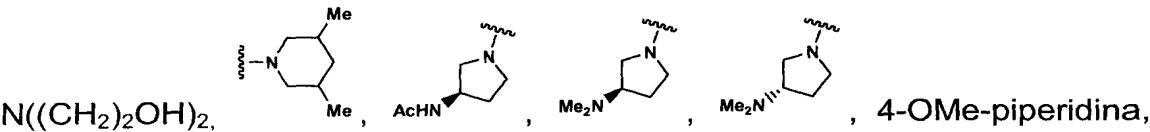
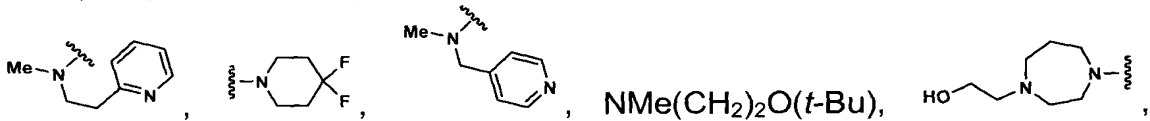


na, NHMe, NMe(*n*-Pr), NMe(Bn), , morfolina, NMe(*i*-Pr), NEt₂,

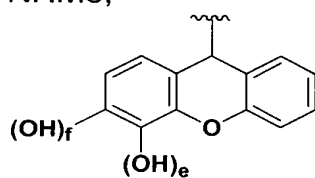
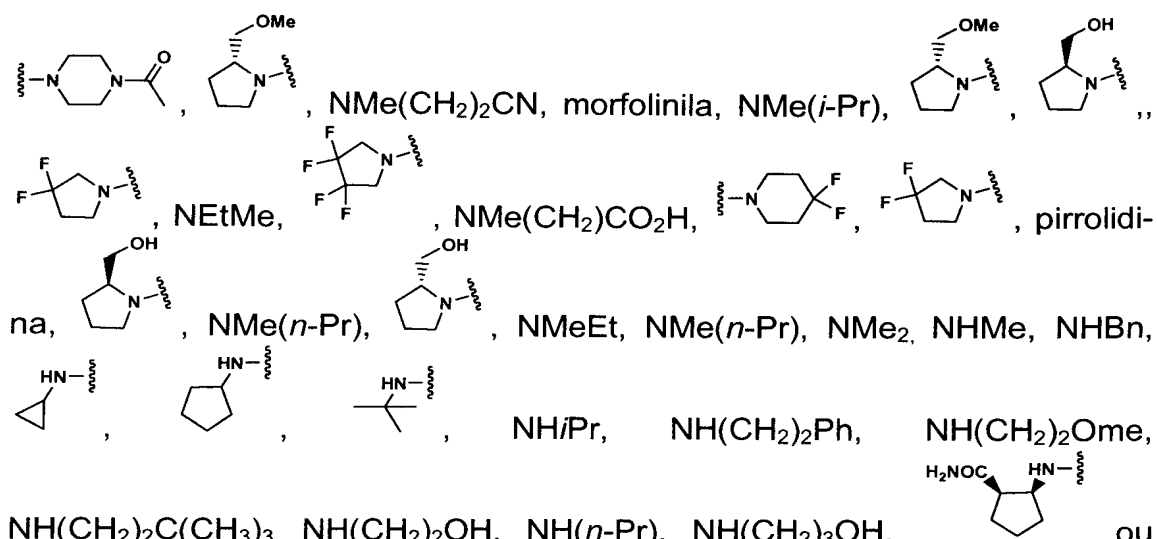
5 NMe₂, piperidina, NEt₂, NEt₂, piperidina, piperidina, piperidina, NMe(CH₂)₂CN,



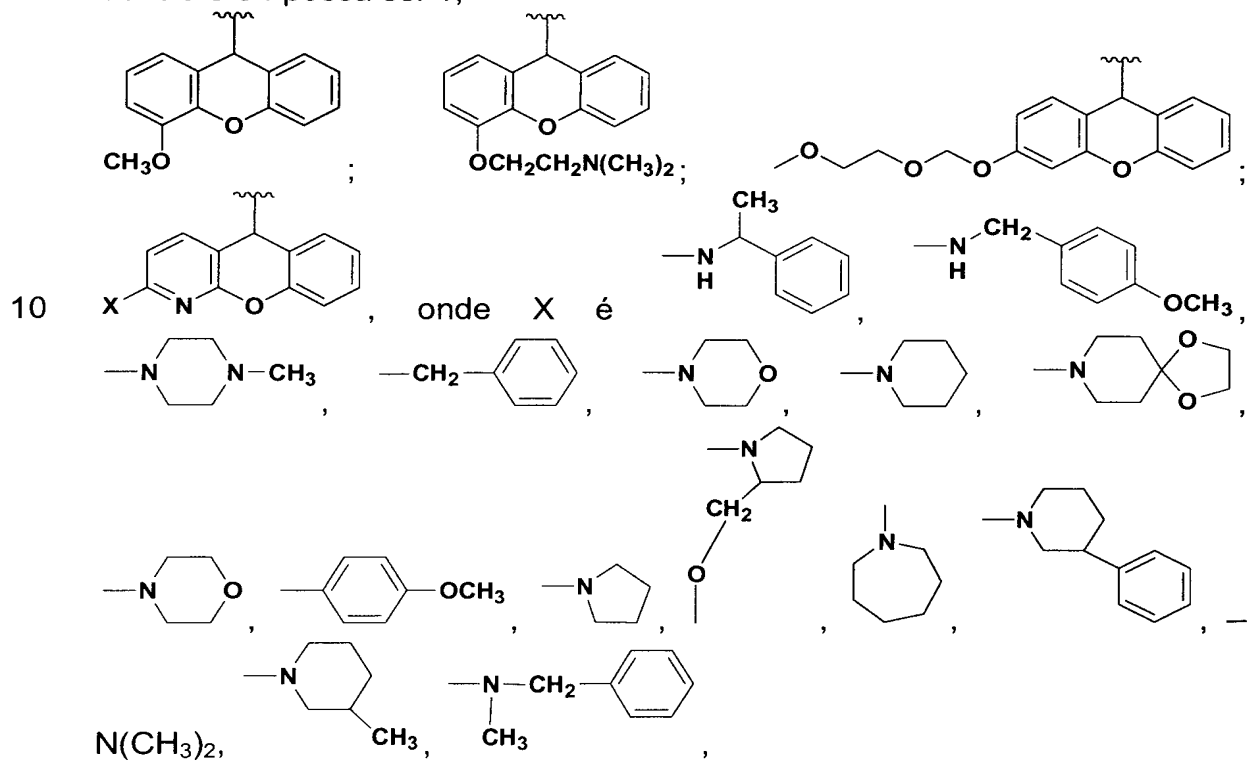
NMe(CH2)2OH, NMe(CH2)2OMe, O=C, CN(C)CC, PhCN(C)CC,

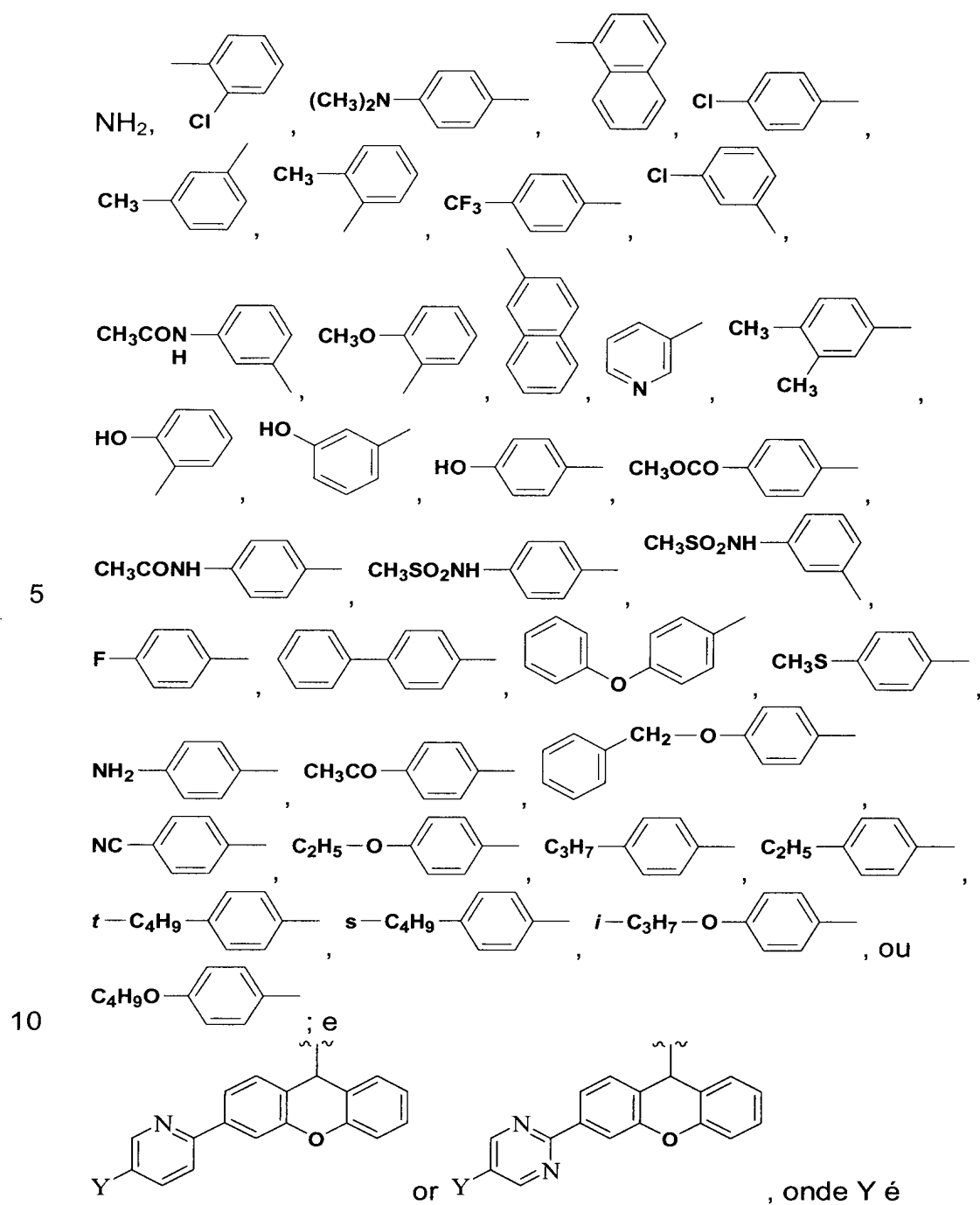


15



, onde *e* é 0 ou 1 e *f* é 0 ou 1, contanto que apenas um dentre *e* e *f* possa ser 1;





C₁₋₆ alquila, C(O)N(C₁₋₆ alquil)₂, COOH e OC₁₋₆ alquila.

12. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-11, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R₉ e R₁₀ são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila e alquila substituída;

ou juntos com o átomo ao qual eles são ligados, R_9 empregado junto com R_{10} , forma uma C_{3-6} cicloalquila; e

R_{11} é hidrogênio.

13. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-12, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R_9 e R_{10} são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio, metila, ciclopropila, ciclobutila e ciclopentila.

14. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-13, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

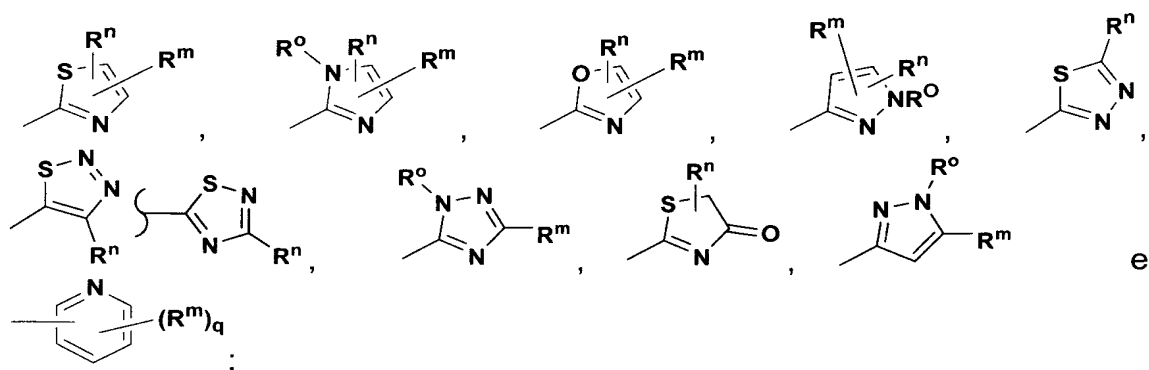
Z é um grupo heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclo, cada grupo substituído com um, dois ou três grupos que são os mesmos ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, OR^c , NR^aR^b , $C(=O)R^a$, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^b$, $-O-C(=O)R^a$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aC(=S)OR^b$, $S(O)_pR^c$, $NR^aSO_2R^c$, $SO_2NR^aR^b$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila;

R^a e R^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo; ou (ii) onde possível juntos com os átomos aos quais eles são ligados, R^a é empregado junto com R^b para formar um anel de heteroarila ou heterociclo; e

R^c a cada ocorrência, é independentemente selecionado a partir de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo.

15. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-14, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Z é selecionado a partir de:



R^m e R^n são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
 5 independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, alcóxi, -
 COR_1^a , $-CO_2R_1^a$, $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$, C_{1-6} alquila, CF_3 , alquila substituída, aril-
 $NHC(O)$ -arila, arila, arilalquila, CH_2OH , $-SR_1^a$, $S(O)_{1-2}R_1^c$, $N(R_1^a)(R_1^b)$, CH_2F ,
 ciano, C_{3-6} cicloalquila e uma heteroarila de 5 a 7 membros com um heteroá-
 tomo selecionado a partir de N, O ou S;

10 R^o é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;

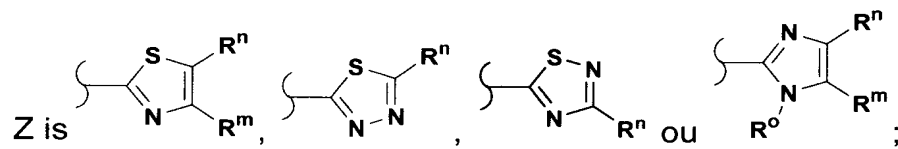
R_1^a e R_1^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
 independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, alquila
 substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, alquenila, alquenila substi-
 tuída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e ciclo-
 15 alquila, contanto R_1^a e R_1^b não sejam ambos alcóxi, amino ou amino substi-
 tuído;

ou R_1^a e R_1^b onde possível, podem ser empregados juntos com
 o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel de heteroarila ou
 cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos,
 20 que podem ser N, O ou S;

R_1^c é selecionado a partir de alquila, alquila substituída, alqueni-
 la, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino
 substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila; e

q é 1 ou 2.

25 16. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-15, ou um enantiômero,
 diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em
 que

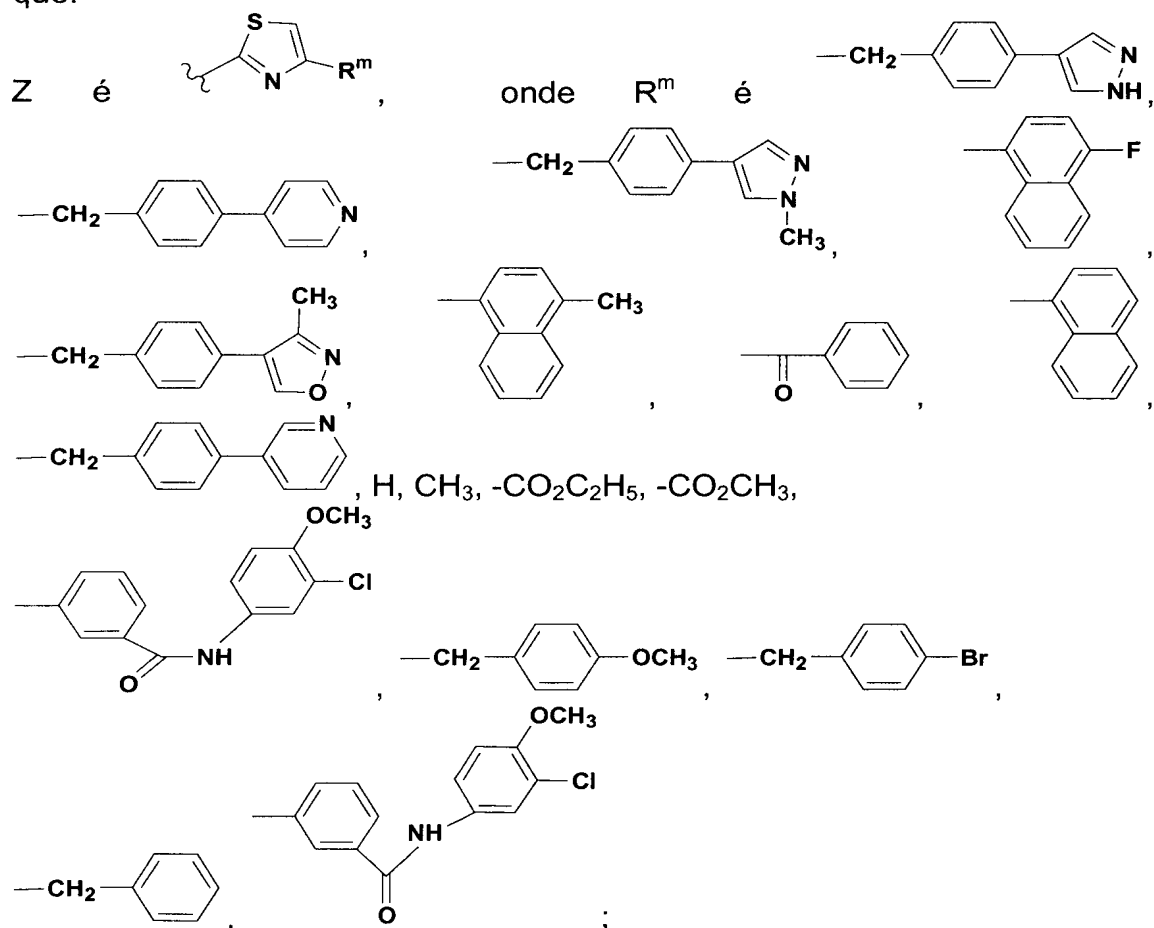


R^m e R^n são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$, C_{1-6} alquila, CF_3 , CH_2OH , $-SR_1^a$, $N(R_1^a)(R_1^b)$, CH_2F , ciano e C_{3-6} cicloalquila;

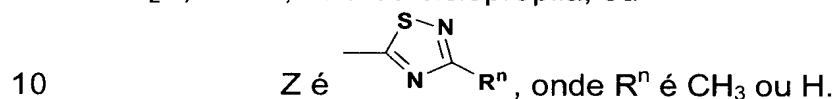
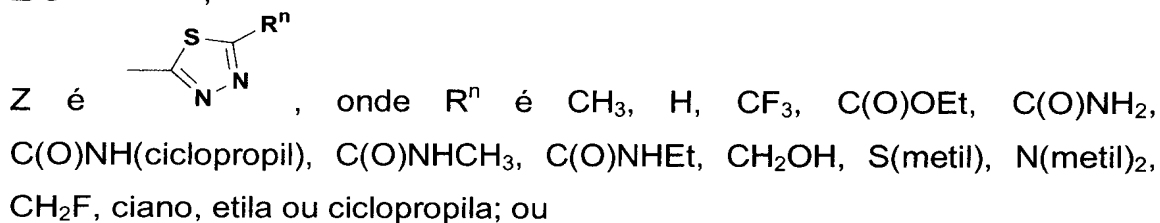
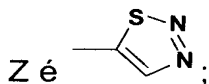
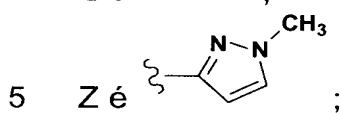
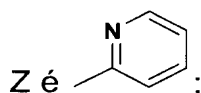
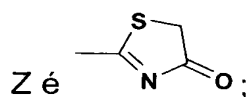
5 R^o é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; e

R_1^a e R_1^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila.

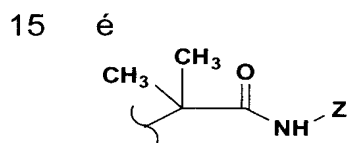
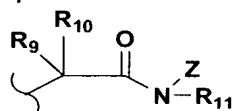
10 17. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-15, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:



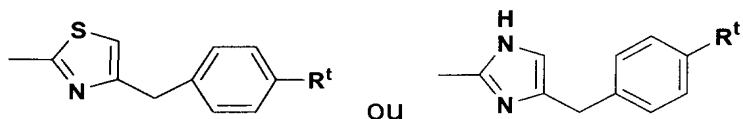
, onde R^n é $S(CH_3)$, $S(O)(CH_3)$, $S(O)_2CH_3$ e CH_3 ;



18. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-15, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que



onde Z é

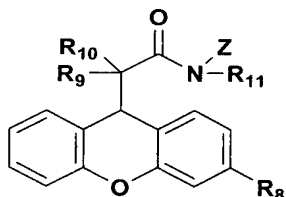


onde R^t é H ou alquila,

20 um enantiômero, diastereômero ou tautômero deste ou um sal farmaceuti-

camente aceitável deste.

19. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-3, 5-10 e 14-18 tendo a estrutura



- 5 ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um farmaceuticamente sal aceitável deste, em que:

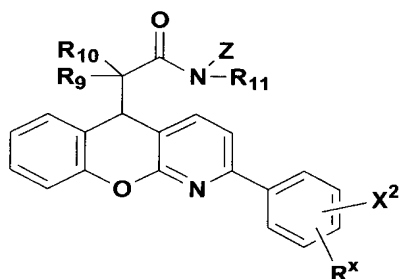
R_8 é hidróxi, ciano, $-C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(NH_2)=NOH$, $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $-OC(O)NR_{14}R_{15}$, $-NHC(O)NR_{14}R_{15}$ ou $-NHC(O)R_{15}$;

- R_9 e R_{10} são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são
 10 independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, $-OR_{14}$, $-NR_{14}R_{15}$, $-C(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-O-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{15}$, $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $-NR_{14}C(=S)OR_{15}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-NR_{14}SO_2R_{17}$, $-SO_2NR_{14}R_{15}$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila; ou (ii) juntos com o átomo ao qual
 15 eles são ligados, R_9 e R_{10} são empregados juntos para formar um grupo carbonila, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

- R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila; e

Z é um anel de heteroarila que é ligado por meio de um átomo de carbono ao átomo de N.

20. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-4, 6-10 e 14-19, tendo a
 25 estrutura



um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

X^2 é halogênio, alcóxi, H ou alquila;

5 R^x é H, $C(O)NR_2^aR_2^b$, OR_2^c , R_2^a , $COOH$, CF_3 , $\text{---}NHCR_2^c$, $\text{---}OC(=O)R_2^c$,

$-NHSO_2R_2^c$, arila, arilóxi, alquiltio, amino, acila ou ciano;

R_2^a e R_2^b são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, hidrogênio, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

ou R_2^a e R_2^b , onde possível, podem ser empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heteroarila ou cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos que podem ser N, O ou S;

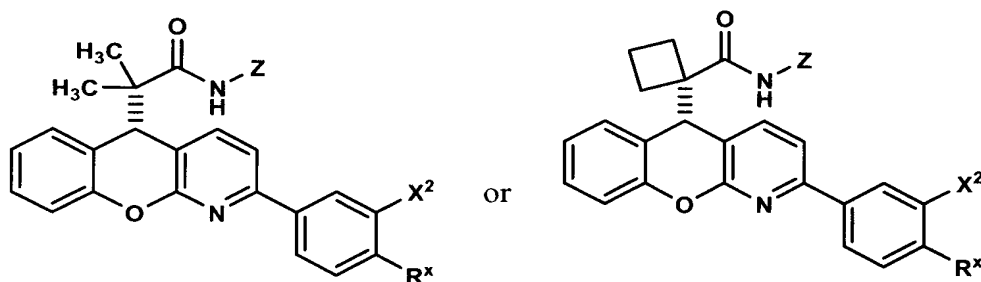
R_2^c é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila;

20 R_9 e R_{10} são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, $C(=O)R_{14}$, CO_2R_{14} , $C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-O-C(=O)R_{14}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $NR_{14}C(=S)OR_{15}$, $S(O)_pR_{17}$, $NR_{14}SO_2R_{17}$, $SO_2NR_{14}R_{15}$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila; ou (ii) juntos com o átomo ao qual eles são ligados, R_9 e R_{10} são empregados juntos para formar um grupo carbonila, alquenila, alquenila

substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo; e

R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila.

- 5 21. Composto, de acordo com as Reivindicações 1-4, 6-10 e 14-20, ou um enantiômero, diastereômero, tautômero ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, tendo a estrutura:



em que:

- 10 X^2 é H, halogênio ou alquila;

R^x é H, $C(O)NR_2^aR_2^b$, OR_2^a , R_2^a , $COOH$, CF_3 , $-NHCR_2^c$, $-OC(=O)R_2^c$,

$-NHSO_2R_2^c$, arila, arilóxi, alquiltio, amino, acila ou ciano;

- 15 R_2^a é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, hidrogênio, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

- 20 R_2^b é selecionado a partir de alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, hidrogênio, alquenila, alquenila substituída, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

- 25 ou R_2^a e R_2^b são empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar um anel heteroarila ou cicloeteroalquila de 5, 6 ou 7 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos que podem ser N, O ou S; e

R_2^c é selecionado a partir de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, amino, amino

substituído, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e arila.

22. Composto, selecionado a partir de:

- N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(9H-xanten-9-il)acetamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-xanten-9-il)acetamida,
 5 N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-xanten-9-il)acetamida,
 N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-xanten-9-il)acetamida,
 2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(9H-tioxanten-9-il)propanamida,
 2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-tioxanten-9-il)propanamida,
 10 2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-tioxanten-9-il)propanamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-2-(9H-tioxanten-9-il)propanamida,
 2-metil-N-1,3-tiazol-2-il-2-(9H-tioxanten-9-il)propanamida,
 2-(10,10-dioxido-9H-tioxanten-9-il)-N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-
 15 metilpropanamida,
 2-(10,10-dioxido-9H-tioxanten-9-il)-2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 2-(10,10-dioxido-9H-tioxanten-9-il)-2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 20 2-(10,10-dioxido-9H-tioxanten-9-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 2-(9,10-diidro-9-antracenil)-2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 2-(9,10-diidro-9-antracenil)-2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 2-(9,10-diidro-9-antracenil)-N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-
 25 metilpropanamida,
 2-(9H-fluoren-9-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 2-(9H-fluoren-9-il)-2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 2-(9H-fluoren-9-il)-2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 2-(9H-fluoren-9-il)-N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida,
 30 2-(2-hidróxi-9H-fluoren-9-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 2-[[2-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-metilpropanoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etila,

- 2-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida,
 2-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
- 5 2-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-tioxanten-9-il)acetamida,
 N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-tioxanten-9-il)acetamida,
 N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-tioxanten-9-il)acetamida,
- 10 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(2-{[2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanoil]amino}-1,3-tiazol-4-il)benzamida,
 2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
- 15 N-[4-(4-metoxibenzil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-[4-(4-bromobenzil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-(4-benzil-1,3-tiazol-2-il)-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
- 20 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(2-{[2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanoil]amino}-1,3-tiazol-4-il)benzamida,
 2-metil-N-1,3-tiazol-2-il-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1H-imidazol-2-il]-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
- 25 2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-2-[2-(trifluorometil)-9H-xanten-9-il]propanamida,
 2-metil-N-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)benzil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
- 30 2-metil-N-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-{4-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,

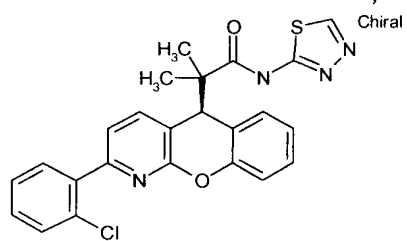
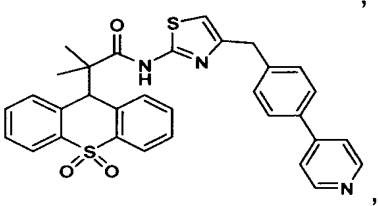
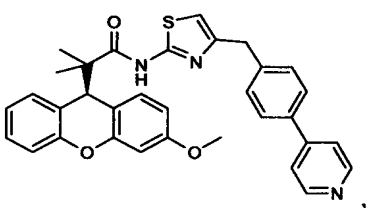
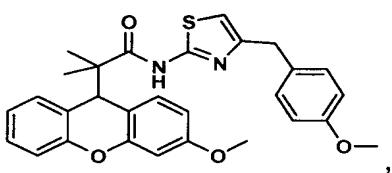
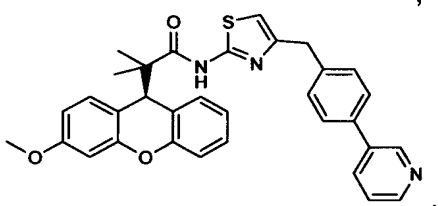
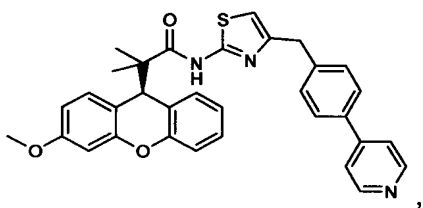
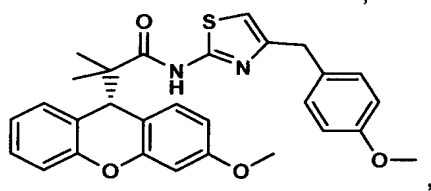
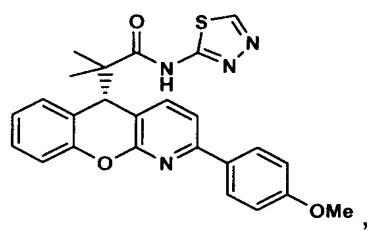
- il)propanamida,
 N-(4-benzoil-1,3-tiazol-2-il)-2-metil-2-(9H-xanten-9-il)propanamida,
 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metilpropanamida,
- 5 2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-[4-(4-metil-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 N-(4-benzil-1,3-tiazol-2-il)-2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metilpropanamida,
 2-[[2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metilpropanoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etila,
- 10 N-[4-(4-metoxibenzil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metilpropanamida,
 N-[4-(4-bromobenzil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metilpropanamida,
 2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-
- 15 il}propanamida,
 2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 2-(3-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-{4-[4-(3-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida,
 2-[(9R)-3-metóxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
- 20 2-[(9S)-3-metóxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 N-1H-imidazol-2-il-2-[(9S)-3-metóxi-9H-xanten-9-il]-2-metilpropanamida,
 2-[(9S)-3-metóxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida,
- 25 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilpropanamida,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
- 30 2-[[2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilpropanoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etila,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-

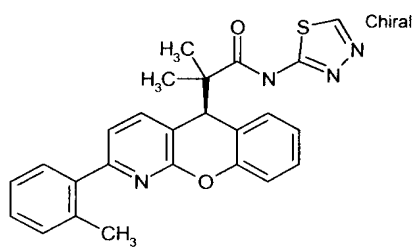
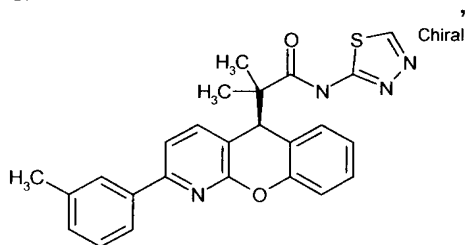
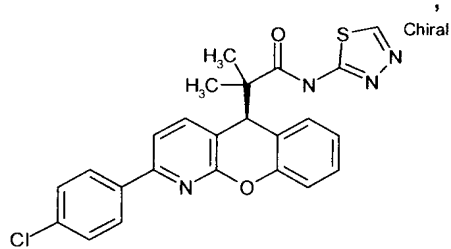
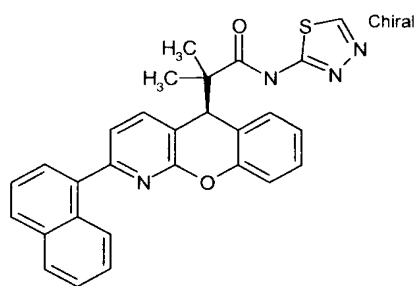
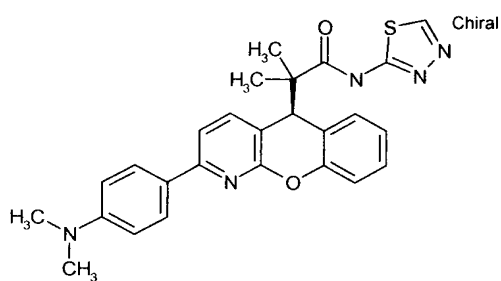
- il)propanamida,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida,
 2-(5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida,
 5 2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida,
 2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-[4-(1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida,
 10 2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 2-(2-cloro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 N-[4-(4-metoxibenzil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2-metóxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilpropanamida,
 15 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2-metóxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metilpropanamida,
 2-(2-metóxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida,
 2-(4-hidróxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 20 N-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metilpropanamida,
 2-(4-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-{4-[4-(4-piridinil)benzil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida,
 2-(4-metóxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 25 2-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]-9H-xanten-9-il}-N-[4-(4-metoxibenzil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida,
 N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-[(9S)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-metilpropanamida,
 2-[(9S)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida,
 30 il)propanamida,
 2-[(9S)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida,

- 2-[(9S)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida,
 2-[(9S)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-[(9R)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-
 metilpropanamida,
- 5 2-[(9R)-3-hidróxi-9H-xanten-9-il]-2-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-
 il)propanamida,
 9H-xanteno-9-acetamida, 3-hidróxi-alfa,alfa-dimetil-N-(4-metil-2-tiazolil),
 (9R),
 9H-xanteno-9-acetamida, 3-hidróxi-alfa,alfa-dimetil-N-2-tiazolila, (9R),
- 10 9H-xanteno-9-acetamida, 3-hidróxi-alfa,alfa-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ila,
 (9R),
 ácido 4-tiazolcarboxílico, 2-[[2-(3-hidróxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-1-
 oxopropil]amino], éster etílico,
 ácido 4-tiazolcarboxílico, 2-[[2-[3-[(2-metoxietóxi)metóxi]-9H-xanten-9-il]-2-
 metil-1-oxopropil]amino], éster etílico,
- 15 9H-xanteno-9-acetamida, 3-[(2-metoxietóxi)metóxi]-alfa,alfa-dimetil-N-2-
 tiazolila,
 ácido 4-tiazolcarboxílico, 2-[[2-(3-hidróxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-1-
 oxopropil]amino], éster metílico,
- 20 2-(3-hidróxi-9H-xanten-9-il)-2-metil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
 il)propanamida,
 2-metil-2-[2-(metilamino)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3-tiazol-2-
 ilpropanamida,
 2-{2-[(4-metoxibenzil)amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il}-2-metil-N-1,3,4-
 tiadiazol-2-ilpropanamida,
- 25 2-metil-2-[2-(4-morfolinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-
 ilpropanamida,
 2-metil-2-[2-(1-pirrolidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-
 ilpropanamida,
- 30 2-metil-2-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-
 tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[2-(1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-

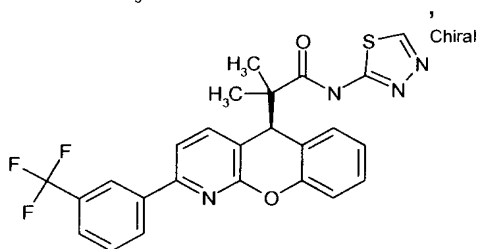
- ilpropanamida,
 2-[2-(benzilamino)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5R)-2-(1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 5 2-[(5R)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-[(5R)-2-[(4-metoxibenzil)amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 10 2-metil-2-[(5R)-2-(1-pirrolidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-(1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-[(5S)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 15 2-[(5S)-2-[(4-metoxibenzil)amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-(1-pirrolidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 20 2-metil-2-[(5S)-2-[(1S)-1-feniletil]amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-[(1R)-1-feniletil]amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-[(5S)-2-[(2S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 25 2-[(5S)-2-[(2R)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-[(5S)-2-(1-azepanil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 30 2-metil-2-[(5S)-2-(3-fenil-1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-(1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3-tiazol-2-

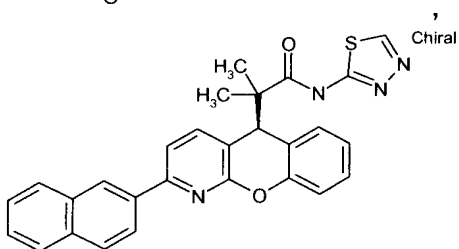
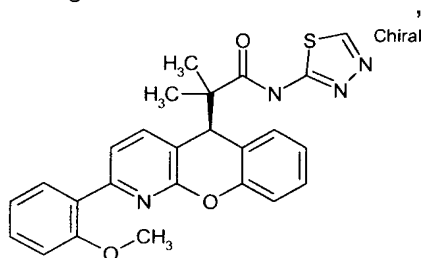
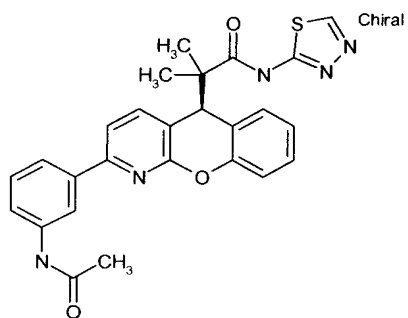
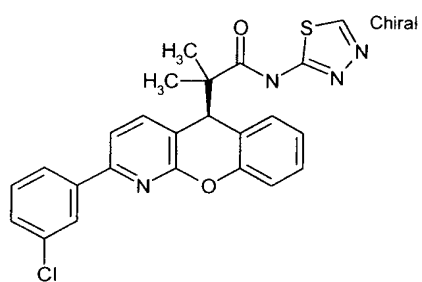
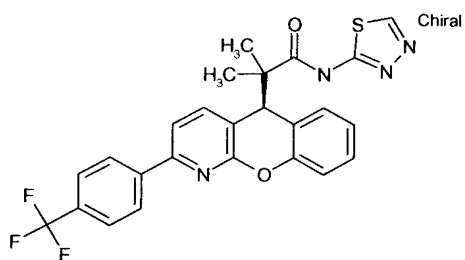
- ilpropanamida,
 2-[(5S)-2-(dimetilamino)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-
 tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-(3-metil-1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-
 5 tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-{2-[(4-metoxibenzil)amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il}-2-metil-N-1,3-
 tiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[2-(4-morfolinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3-tiazol-2-
 ilpropanamida,
 10 2-[2-(butilamino)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-
 ilpropanamida,
 2-{2-[benzil(metil)amino]-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il}-2-metil-N-1,3-tiazol-2-
 ilpropanamida,
 2-[2-(isopropilamino)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-
 15 ilpropanamida,
 2-(2-amino-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,3-tiazol-2-
 ilpropanamida,
 2-(2-amino-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-
 ilpropanamida,
 20 2-[2-(dimetilamino)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-
 ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5R)-2-(4-oxo-1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3-
 tiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-(4-oxo-1-piperidinil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3-
 25 tiazol-2-ilpropanamida,
 2-[(5R)-2-(4-metoxifenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-2-metil-N-1,3,4-
 tiadiazol-2-ilpropanamida,
 2-metil-2-[(5S)-2-(4-metilfenil)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-
 tiadiazol-2-ilpropanamida,
 30 2-metil-2-[(5S)-2-fenil-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il]-N-1,3,4-tiadiazol-2-
 ilpropanamida,



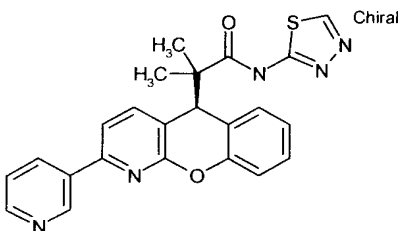


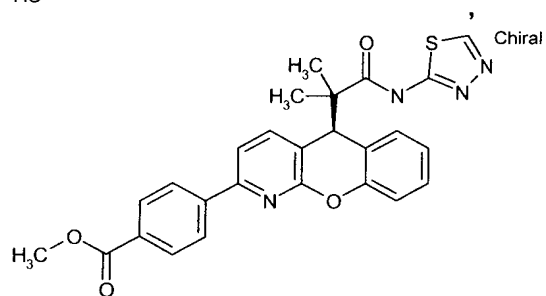
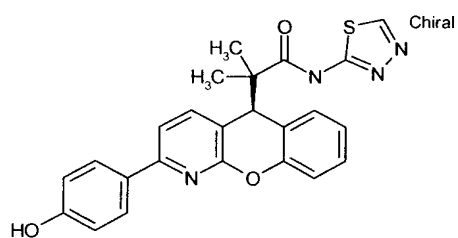
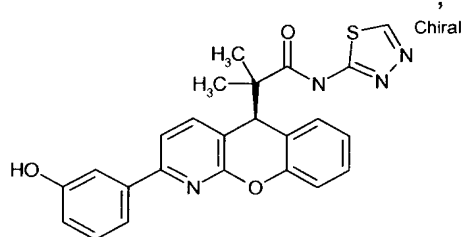
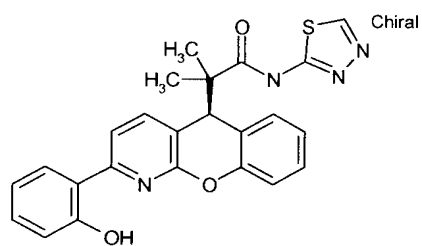
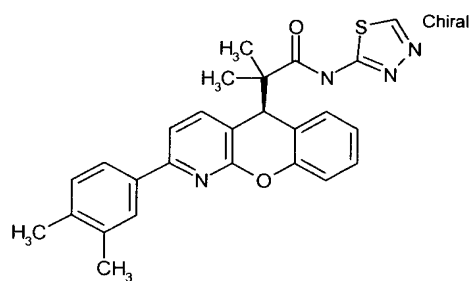
5



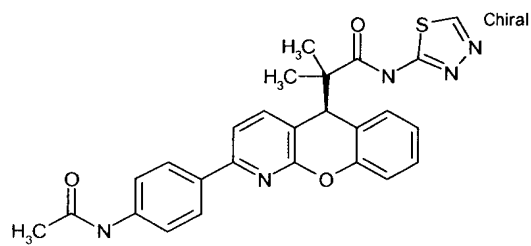


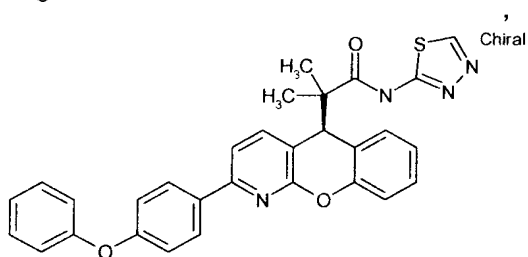
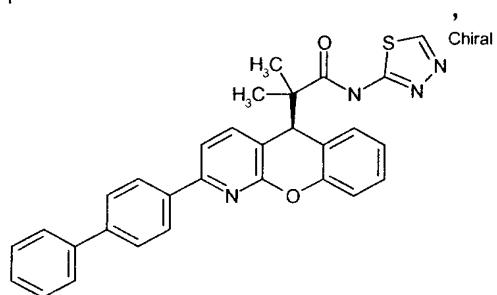
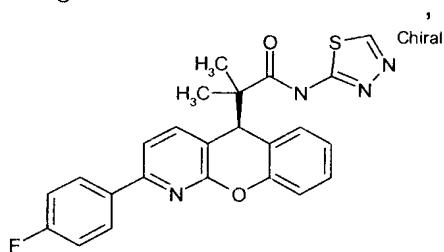
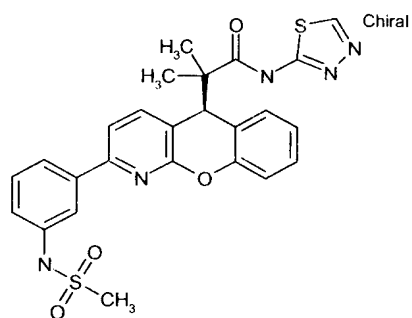
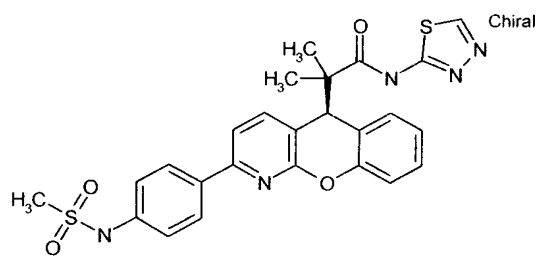
5



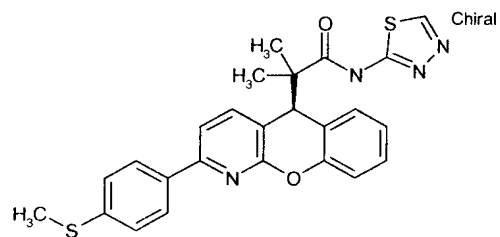


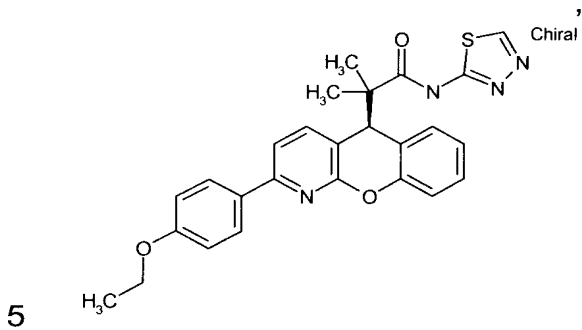
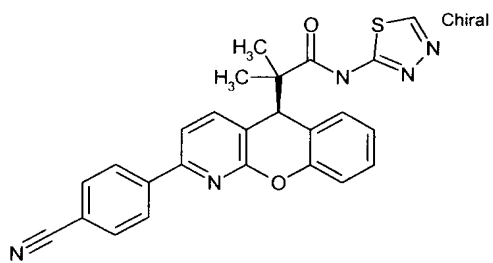
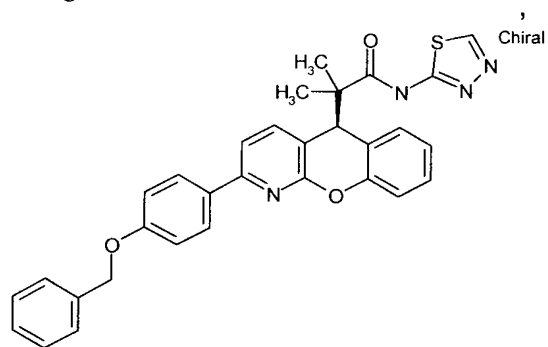
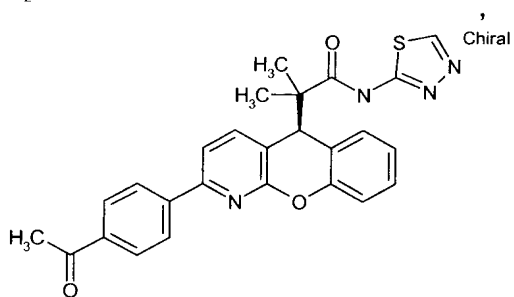
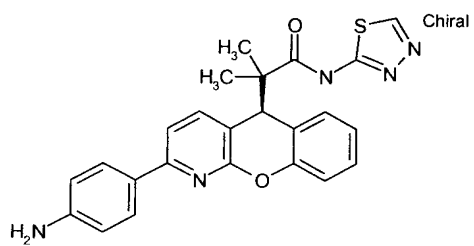
5

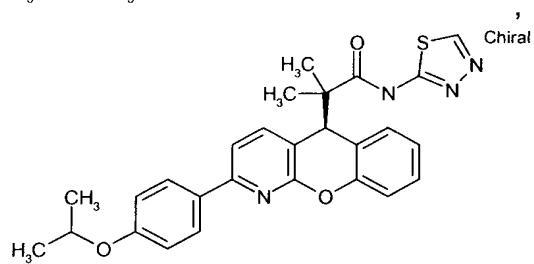
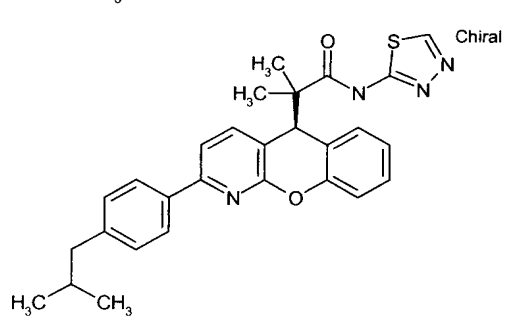
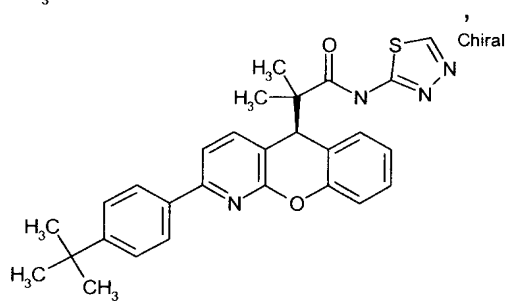
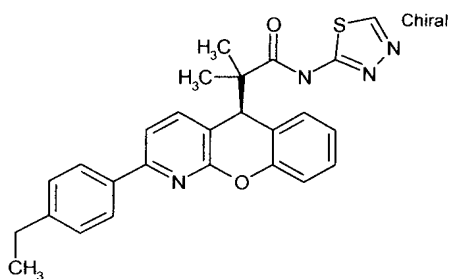
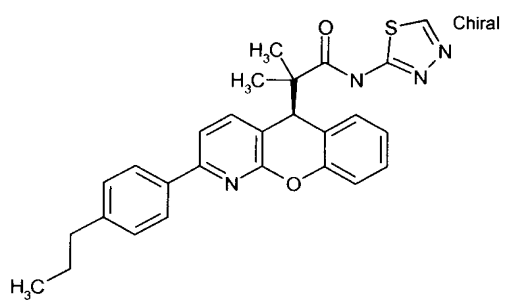


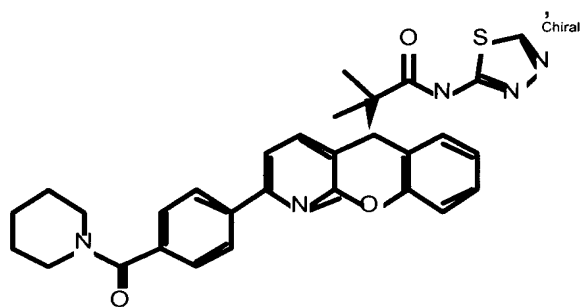
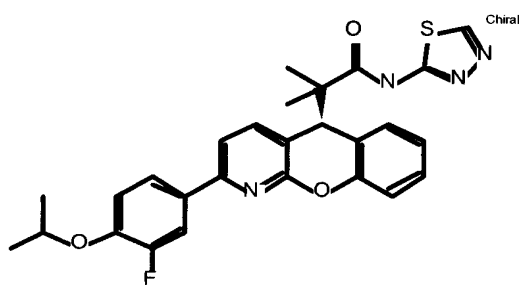
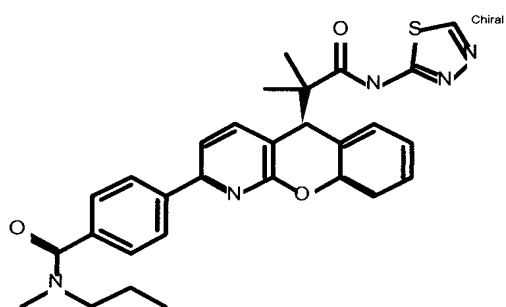
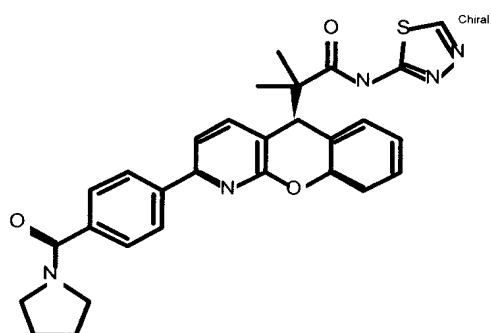
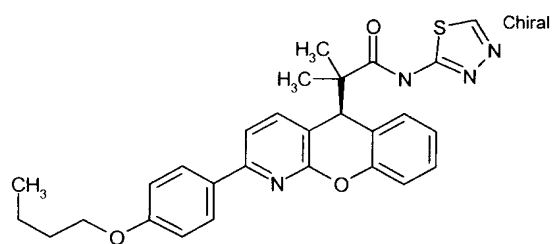


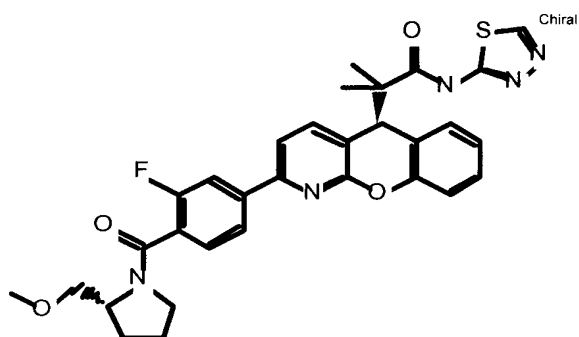
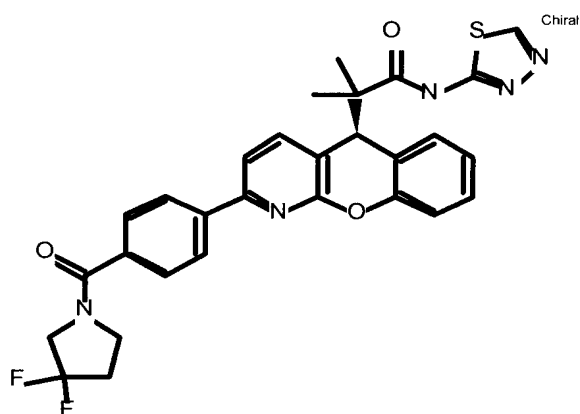
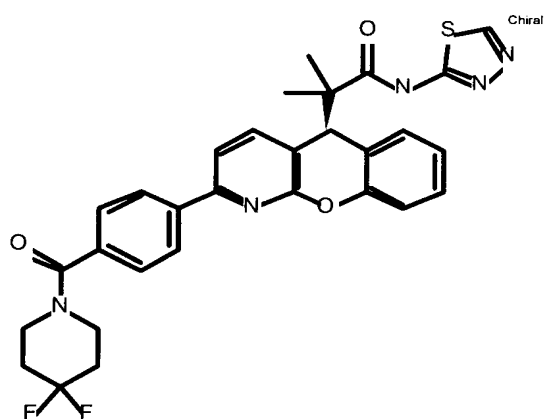
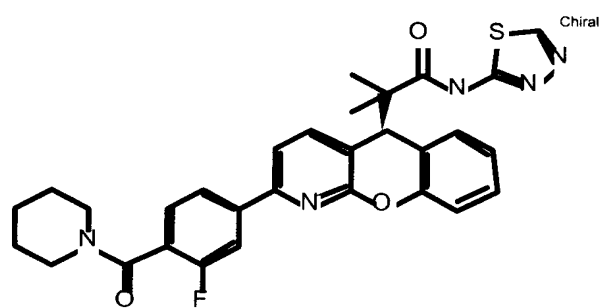
5

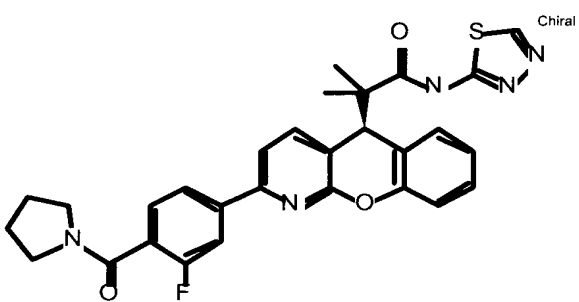
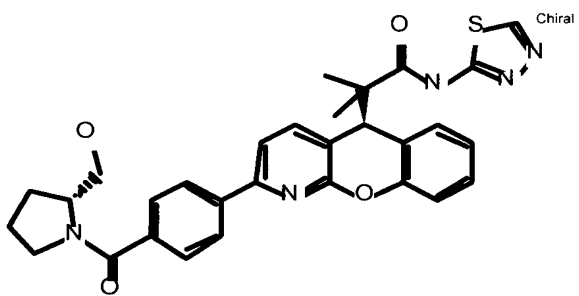
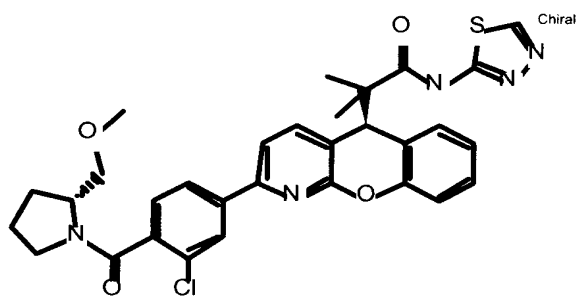
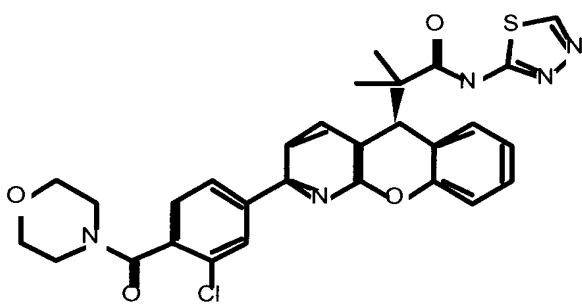
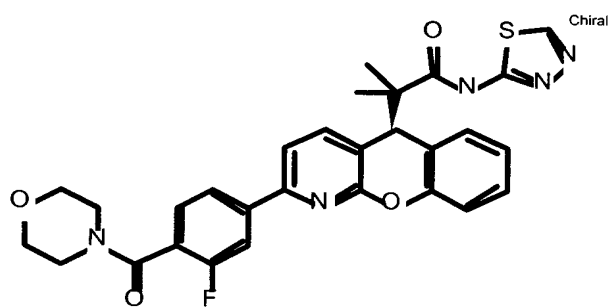


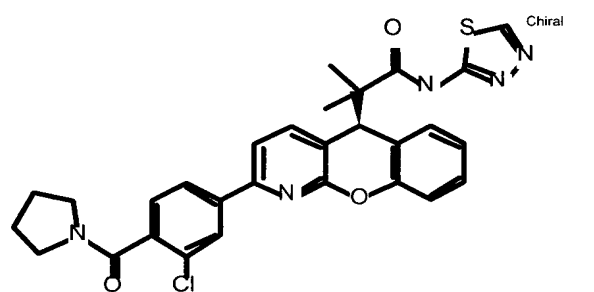
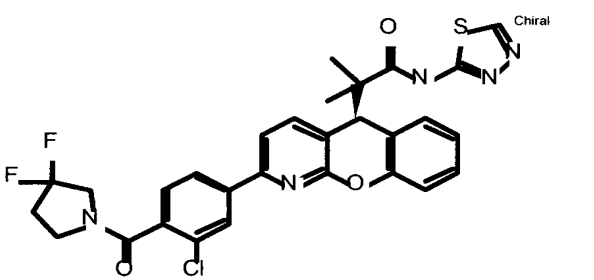
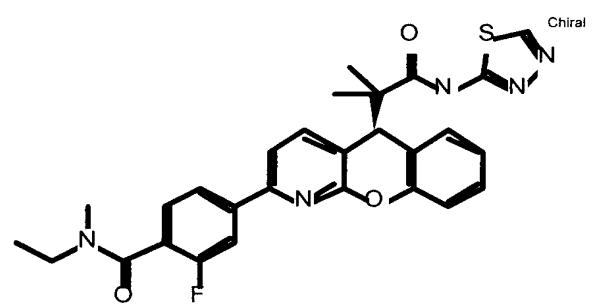
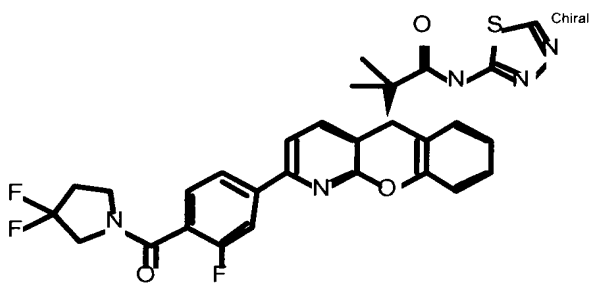
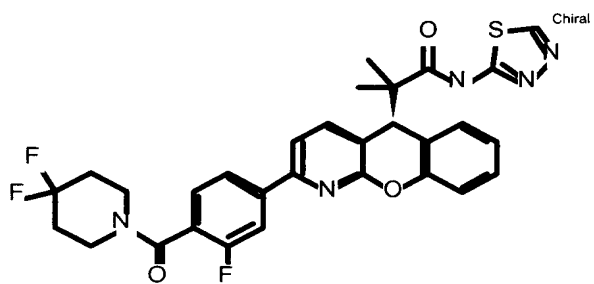


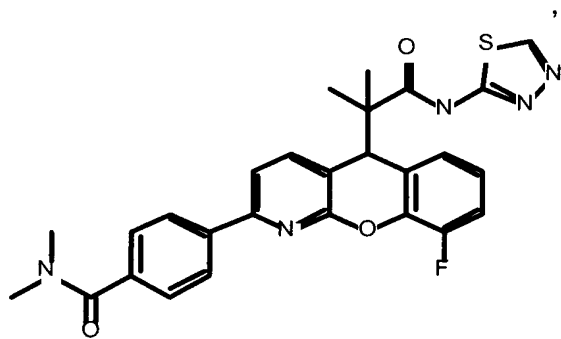
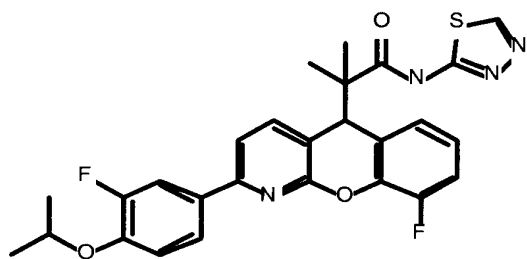
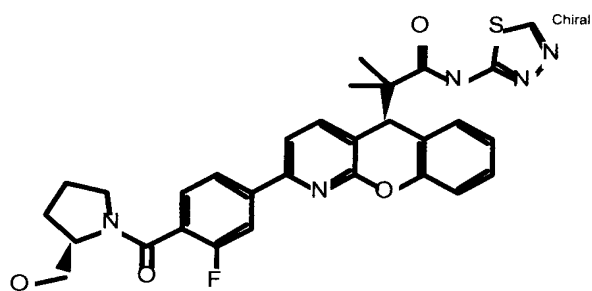
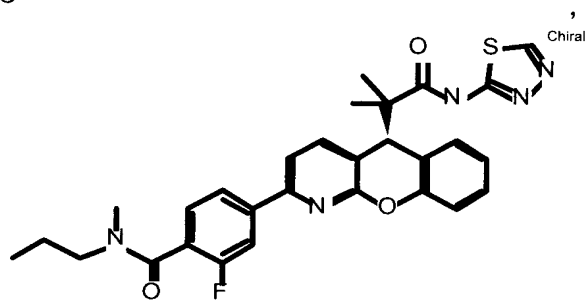
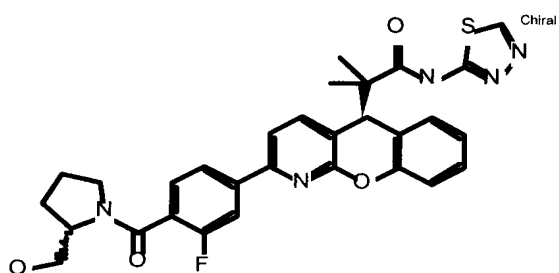


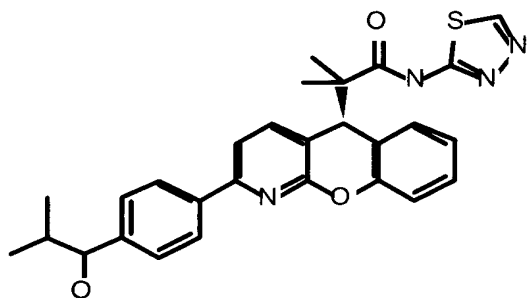
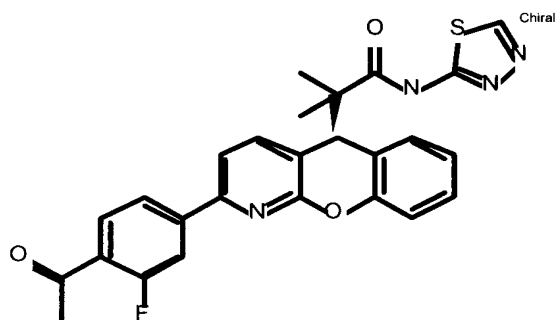
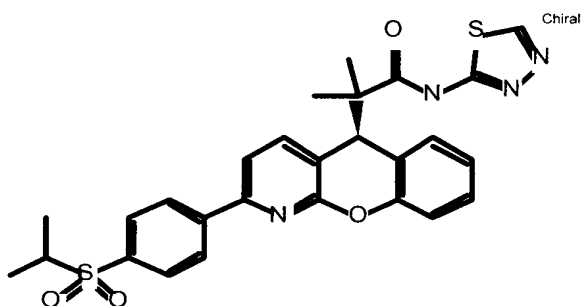
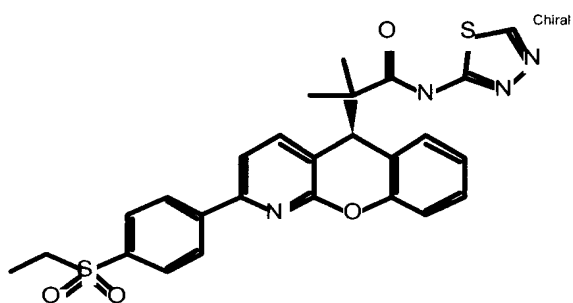
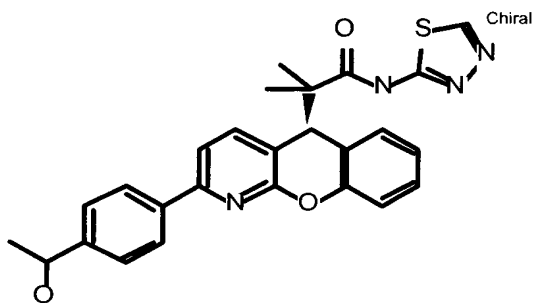


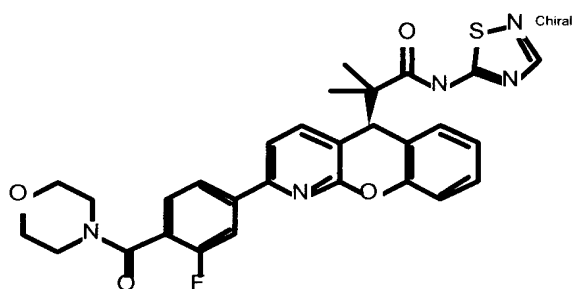
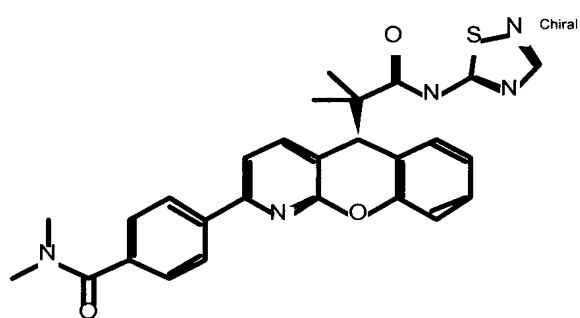
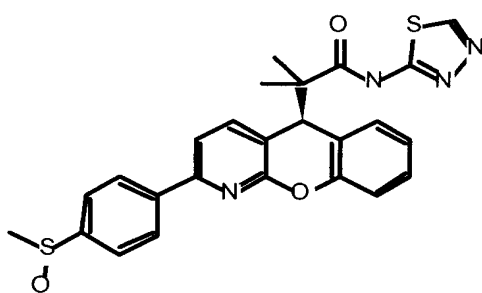
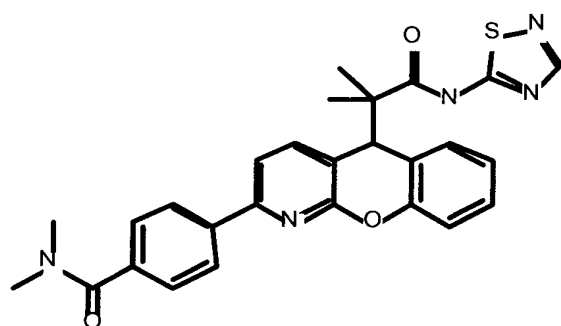
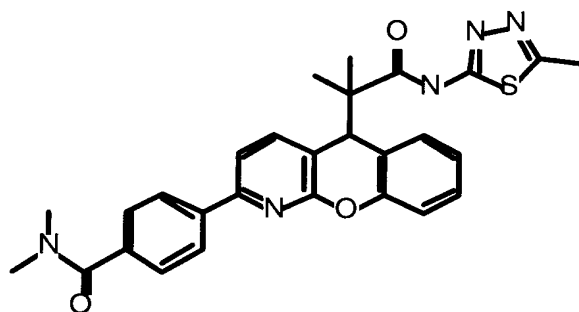


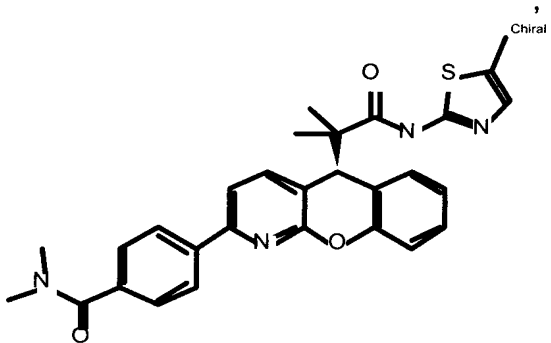
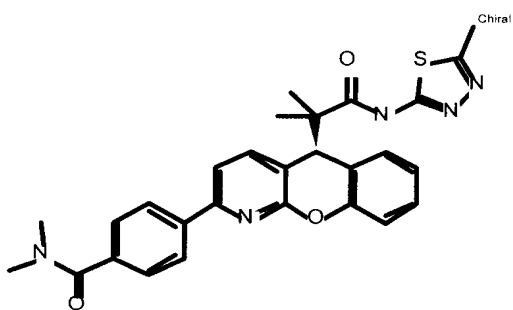
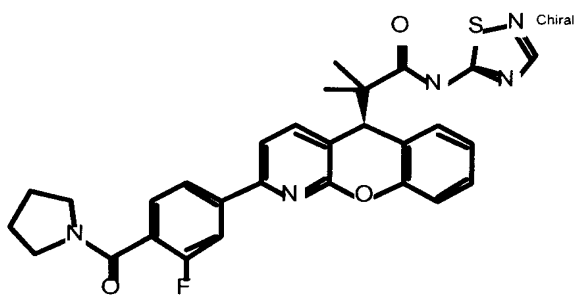
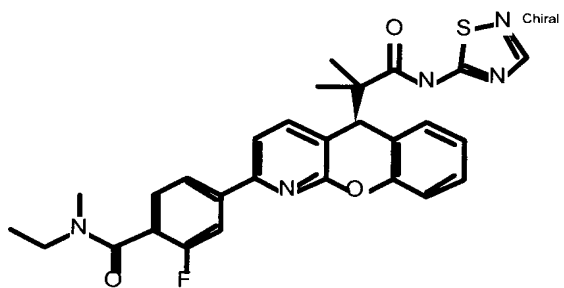


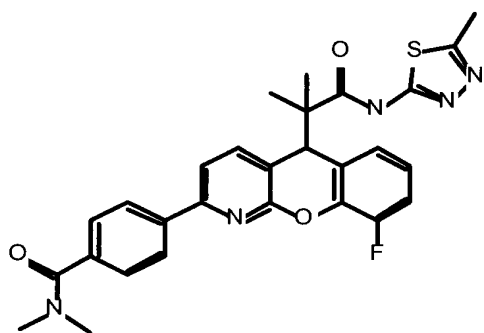
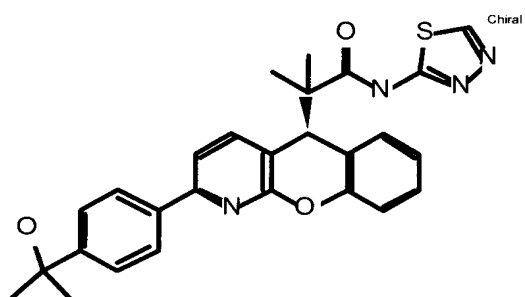
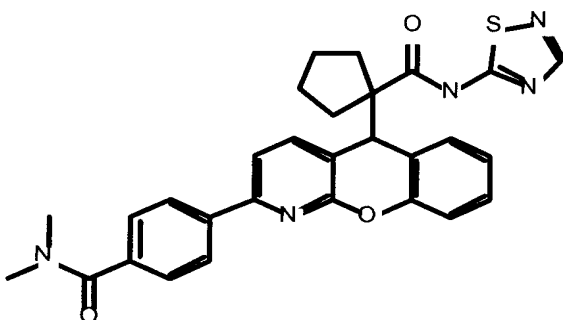
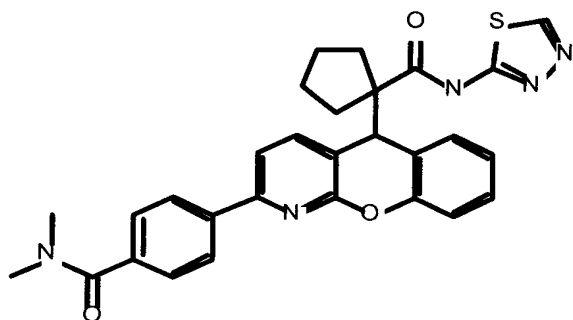


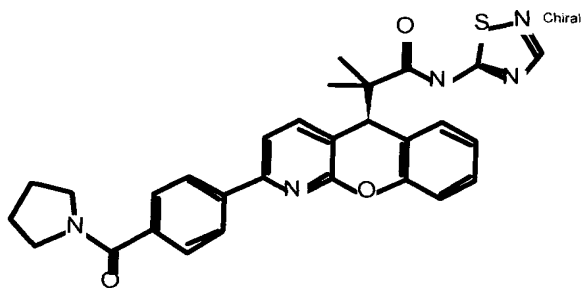
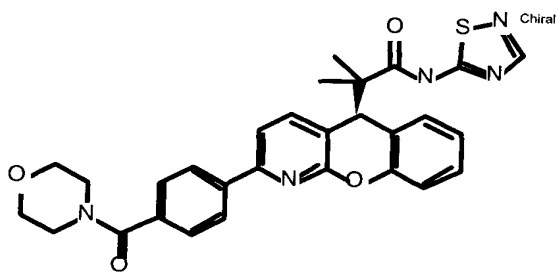
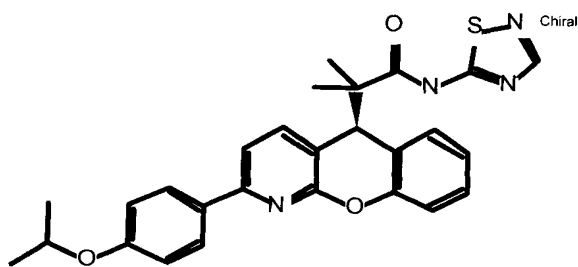
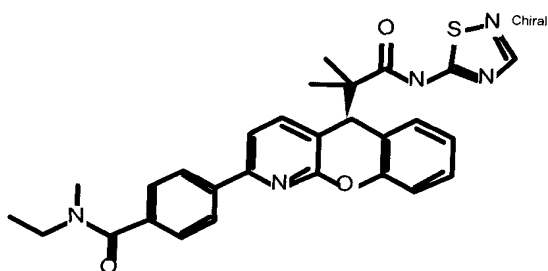
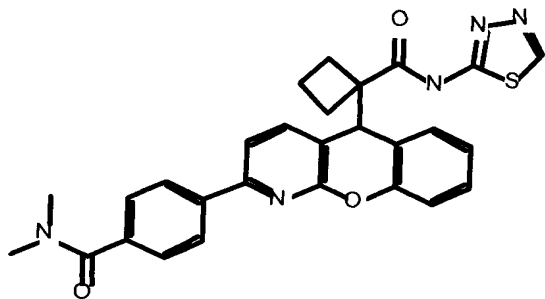


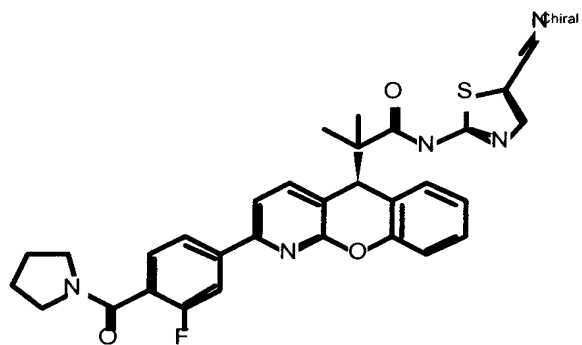
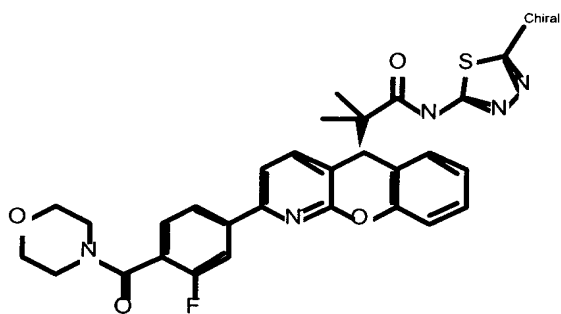
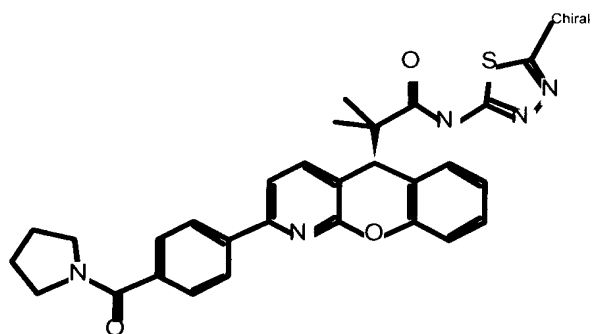
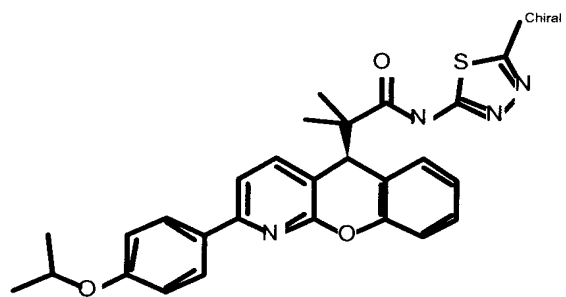


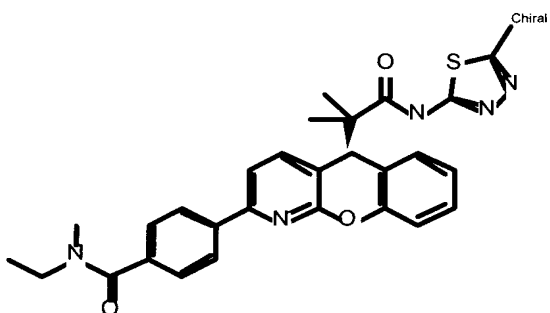
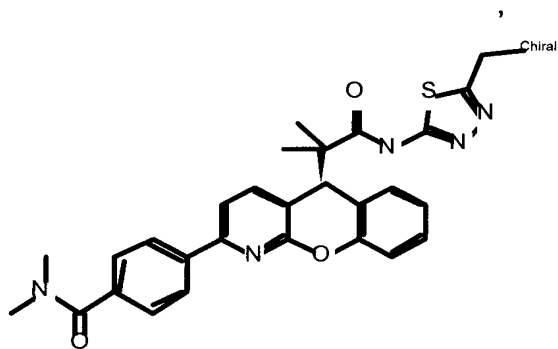
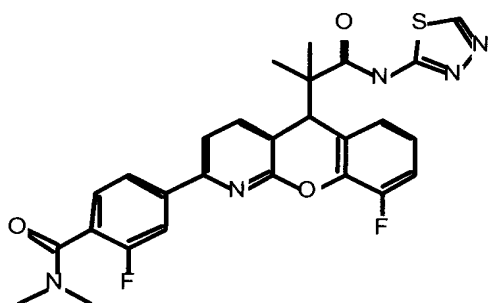
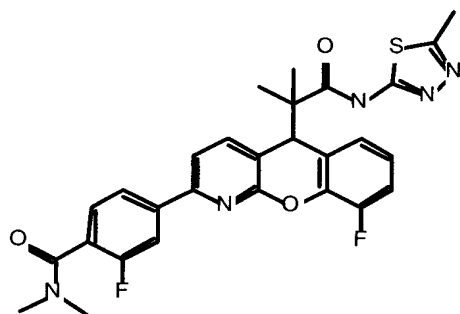
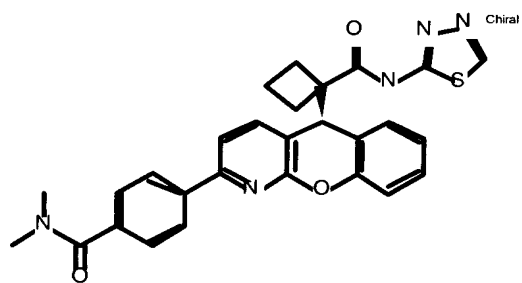


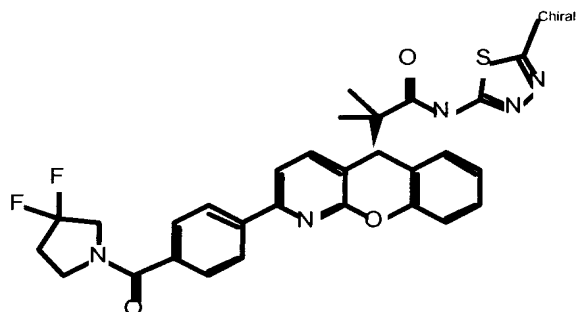
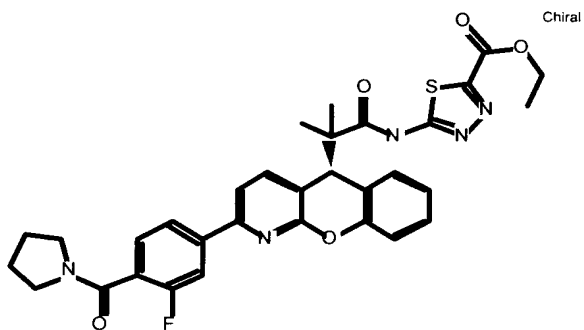
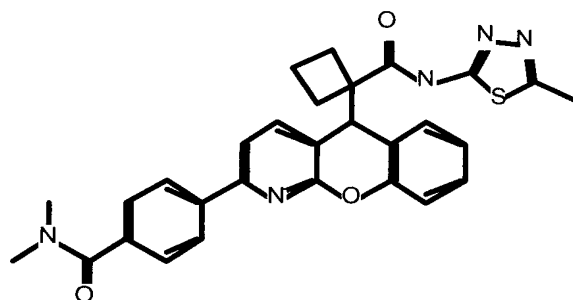
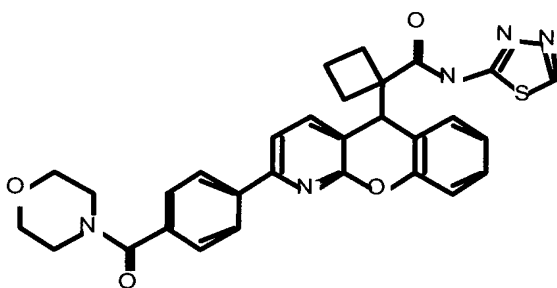
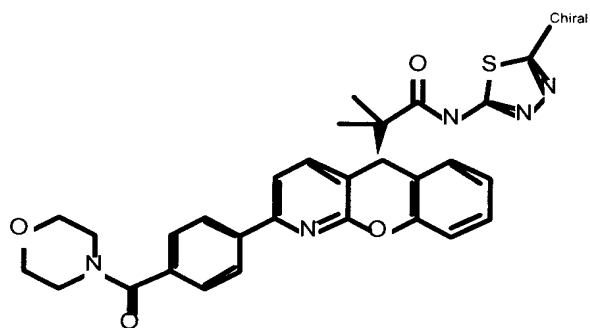


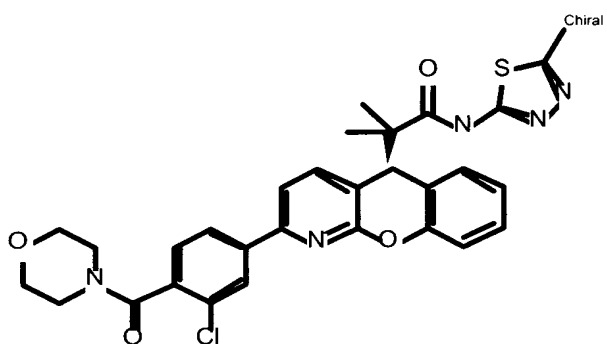
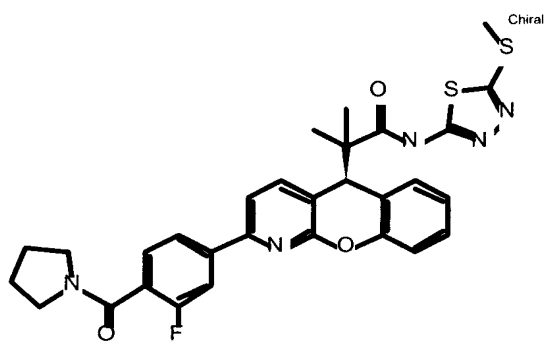
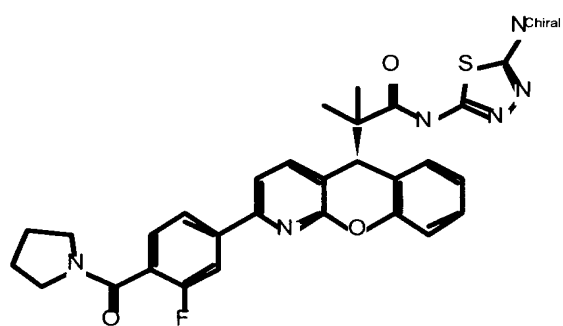
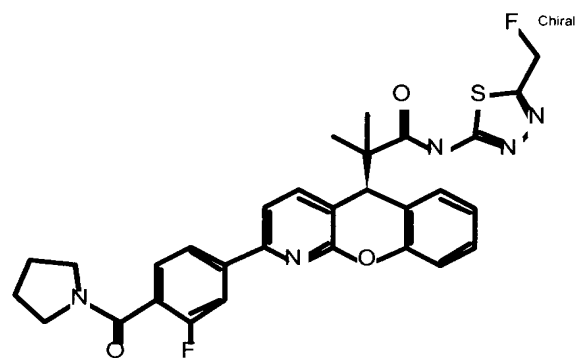


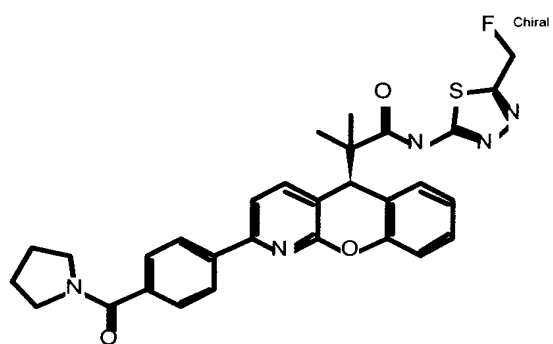
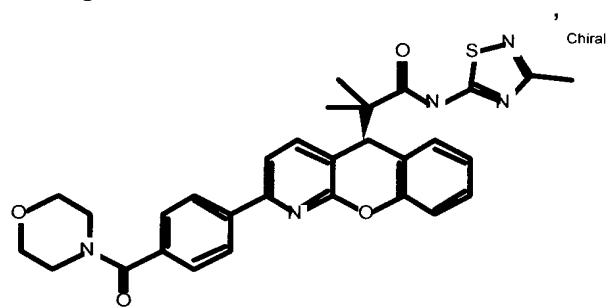
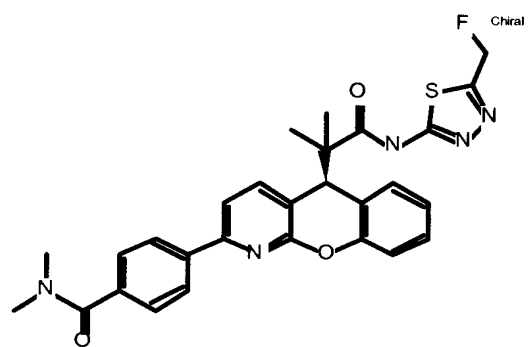
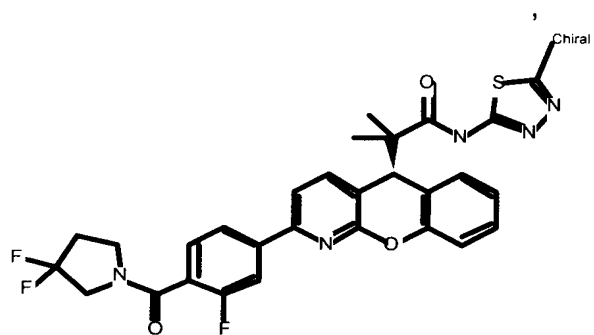
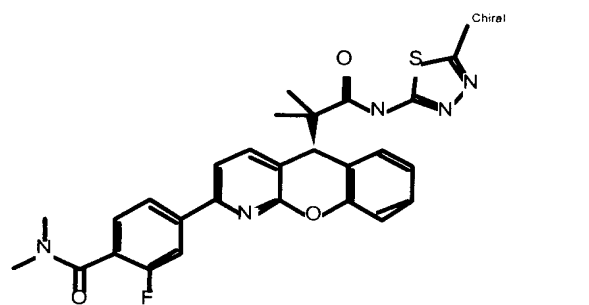


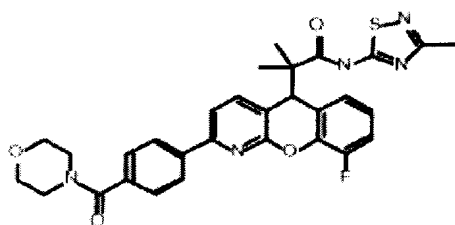
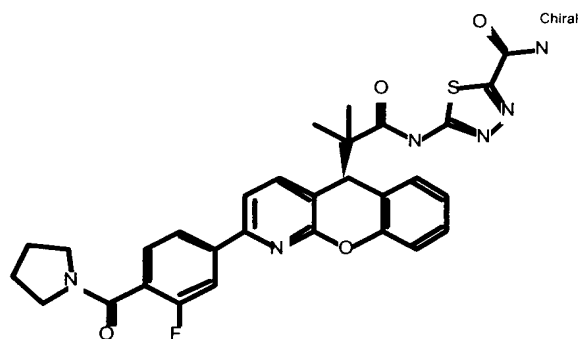
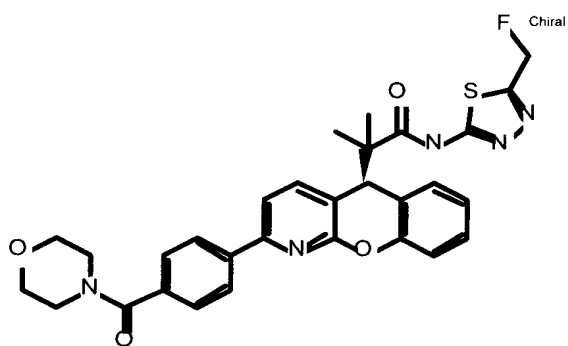
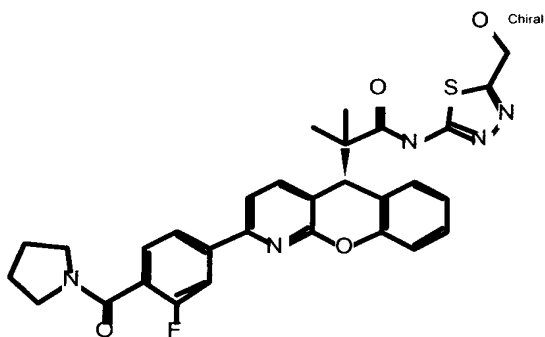
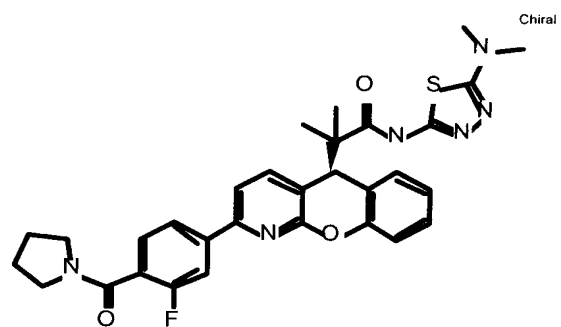


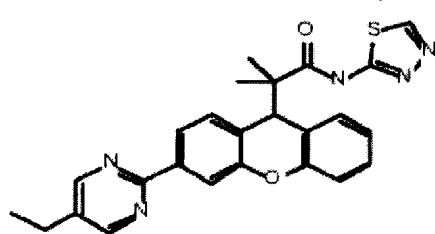
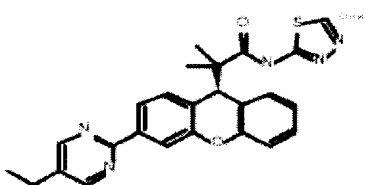
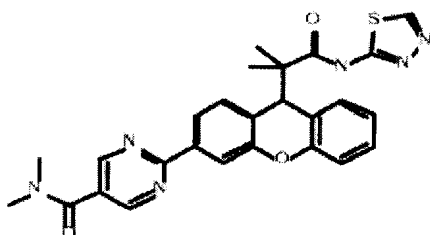
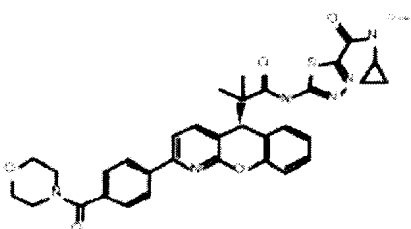
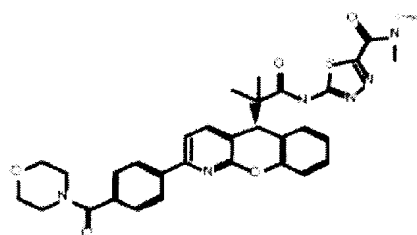




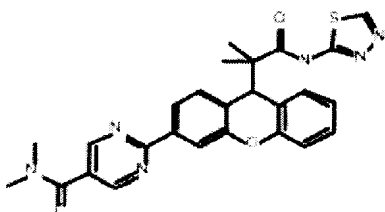
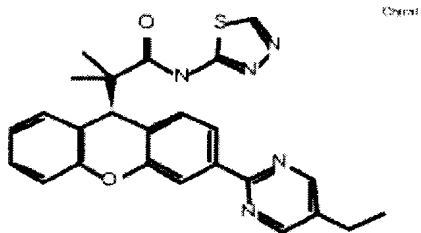


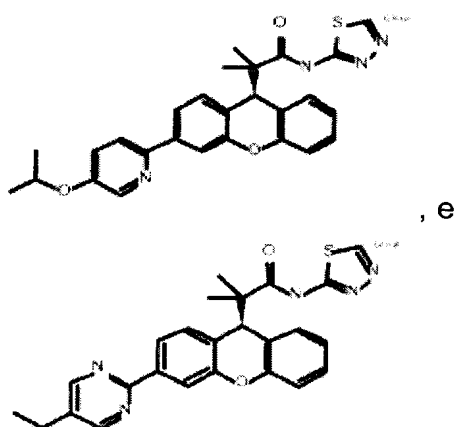






5



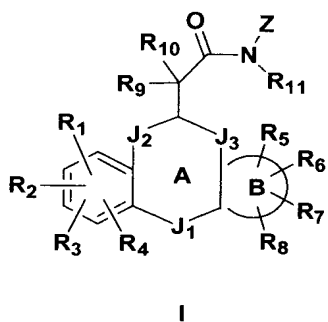


LEGENDA DAS FIGURAS:

- quiral

- 5 23. Uso, de um composto de acordo com as Reivindicações 1-22, para a fabricação de um medicamento para tratar uma doença ou distúrbio selecionado a partir de um distúrbio endócrino, distúrbio reumático, doença do colágeno, doença dermatológica, doença alérgica, doença oftálmica, doença das vias respiratórias, doença hematológica, doença gastrointestinal, doença inflamatória, doença imune, doença neoplásica e doença metabólica.
- 10 24. Uso, de acordo com a Reivindicação 23, em que a doença ou distúrbio é uma doença inflamatória ou autoimune selecionada a partir de rejeição ao transplante de rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, medula óssea, córnea, intestino delgado, aloenxertos de pele, homoenxertos de pele, xenoenxerto de válvula cardíaca, doença do soro e doença enxerto vs. hospedeiro,
- 15 artrite reumatóide, artrite psoriática, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, pioderma gangrenoso, lúpus eritematoso sistêmico, miastenia grave, psoríase, dermatite, dermatomiosite; eczema, seborréia, inflamação pulmonar, uveíte ocular, hepatite, doença de Graves, tiroidite de Hashimoto, tiroidite autoimune, síndrome de Behcet ou Sjorgen, anemia pernicioso ou imunohemolítica, aterosclerose,
- 20 doença de Addison, insuficiência adrenal idiopática, doença poliglandular autoimune, glomerulonefrite, escleroderma, morféia, líquen plano, viteligo, alopecia areata, alopecia autoimune, hipopituitarismo autoimune, síndrome de Guillain-Barre e alveolite; hipersensibilidade de contato, hipersensibilida-
- 25

- de do tipo retardada, dermatite de contato, urticaria, alergias de pele, alergias respiratórias, febre do feno, rinite alérgica e enteropatia sensível ao glúten, osteoartrite, pancreatite aguda, pancreatite crônica, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome de Sezary, reestenose, estenose e arterosclerose, hiperplasia adrenal congênita, tiroidite não supurativa, hipercalcemia associada com câncer, artrite reumatóide juvenil, espondilite de Ankylosing, bursite aguda e subaguda, tenosinovite não específica aguda, artrite gotosa aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite de osteoartrite, epicondilite, cardite reumática aguda, pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, eritema multiforme severo, dermatite exfoliativa, psoríase, dermatite seborréica, rinite alérgica sazonal ou perene, asma bronquial, dermatite de contato, dermatite atópica, reações de hipersensibilidade ao fármaco, conjuntivite alérgica, ceratite, herpes zoster oftálmica, irite e iridociclite, corioretinite, neurite ótica, sarcoidose sintomática, quimioterapia de tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, púrpura trombocitopênica idiopática em adultos, trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (autoimune), leucemias e linfomas em adultos, leucemia aguda de infância, colite ulcerativa, enterite regional, doença de Crohn, síndrome de Sjogren, vasculite autoimune, esclerose múltipla, miastenia grave, sépsis e doença pulmonar obstrutiva crônica.
25. Uso, de acordo com as Reivindicações 23-24, em que a doença ou distúrbio é selecionado a partir de rejeição ao transplante, artrite reumatóide, artrite psoriática, esclerose múltipla, asma, doença inflamatória do intestino, lúpus sistêmico, eritematose e psoríase.
26. Composição farmacêutica, que compreende um composto de acordo com as Reivindicações 1-22, e um veículo farmaceuticamente aceitável deste.
27. Composto, de acordo com a fórmula (I),



um enantiômero, diastereômero ou tautômero deste, ou um éster de pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Z é selecionado a partir de heterociclo e heteroarila;

5 A é selecionado a partir de um anel carbocíclico de 5 a 8 membros e um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

B é selecionado a partir de uma cicloalquila, cicloalquenila, arila, anel heterociclo e anel de heteroarila, em que o anel B é fundido ao anel A, e o anel B é opcionalmente substituído por um a quatro grupos que são os
10 mesmos ou diferentes, e é independentemente selecionado a partir de R₅, R₆, R₇ e R₈;

J₁, J₂ e J₃ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente -A₁QA₂-;

15 Q é independentemente a cada ocorrência selecionado a partir de uma ligação, O, S, S(O) e S(O)₂;

A₁ e A₂ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de uma ligação, C₁₋₃ alquilenos, C₁₋₃ alquilenos substituídos, C₂₋₄ alquenileno e substituído C₂₋₄ alquenileno, contanto que A₁ e A₂ sejam selecionados de forma que o anel A seja um anel carbo-
20 cíclico de 5 a 8 membros ou um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ e R₈ são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, nitro, ciano, OR₁₂,
25 NR₁₂R₁₃, C(=O)R₁₂, CO₂R₁₂, C(=O)NR₁₂R₁₃, -O-C(=O)R₁₂, NR₁₂C(=O)R₁₃, NR₁₂C(O)OR₁₃, NR₁₂C(S)OR₁₃, S(O)_pR₁₆, NR₁₂SO₂R₁₆, dialquilaminoalcóxi, alcóxialquiloxialquilóxi, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquini-

la, heterociclo, arila e heteroarila; e/ou (ii) onde possível cada um dentre R_1 - R_8 é empregado junto com qualquer um dentre R_1 - R_8 localizado em um átomo adjacente, para formar um anel fundido; e/ou (iii) onde possível, qualquer um dentre R_1 - R_8 é empregado junto com qualquer um dentre R_1 - R_8 , localizado no mesmo átomo para formar um grupo oxo, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

R_9 e R_{10} são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, halogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, nitro, ciano, OR_{14} , $NR_{14}R_{15}$, $C(=O)R_{14}$, CO_2R_{14} , $C(=O)NR_{14}R_{15}$, $O-C(=O)R_{14}$, $NR_{14}C(=O)R_{15}$, $NR_{14}C(=O)OR_{15}$, $NR_{14}C(=S)OR_{15}$, $S(O)_pR_{17}$, $NR_{14}SO_2R_{17}$, $SO_2NR_{14}R_{15}$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila e heteroarila; ou (ii) onde possível, R_9 e R_{10} são empregados juntos para formar um grupo oxo, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclo;

R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alquila substituída, $C(=O)$ alquila, CO_2 (alquil), SO_2 alquila, alcóxi, amino, amino substituído, arila, heteroarila, heterociclo e cicloalquila;

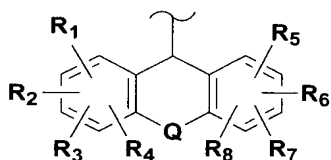
R_{12} , R_{13} , R_{14} e R_{15} , são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de (i) hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo; ou (ii) onde possível R_{12} é empregado junto com R_{13} , e/ou onde possível, R_{14} é empregado junto com R_{15} para formar um anel de heteroarila ou heterociclo;

R_{16} e R_{17} , são os mesmos ou diferentes, e a cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterociclo; e

p é 0, 1 ou 2,

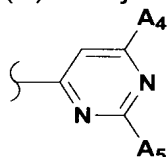
contanto que

(1) onde a porção tricíclica na composto de fórmula I for



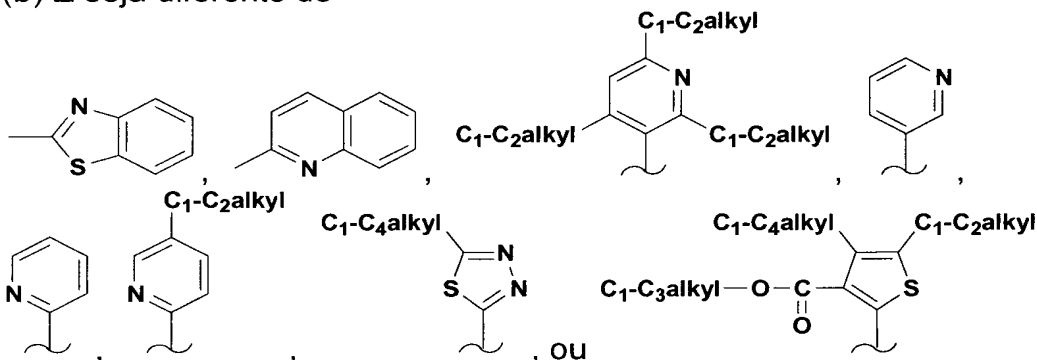
onde Q for O e R_1 a R_8 forem cada qual H , então,

(a) Z seja diferente de



5 onde A_4 e A_5 forem os mesmos ou diferentes, e forem independentemente H
ou C_1 - C_2 alquil-; ou

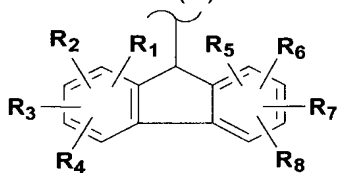
(b) Z seja diferente de



10 LEGENDA DAS FIGURAS:

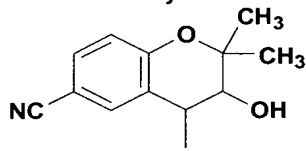
- alquila

(2) onde a porção tricíclica for

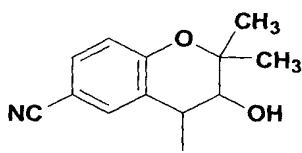


onde R_1 a R_8 forem cada qual H ,

15 então Z seja diferente de

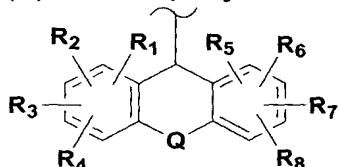


ou onde Z for

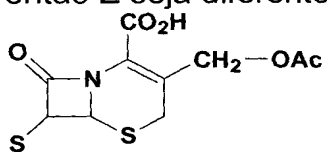


R_{11} seja diferente de um C_1 - C_2 -alquilenos substituído;

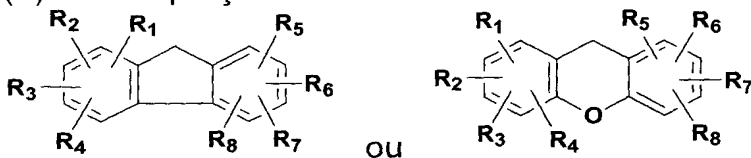
(3) onde a porção tricíclica for



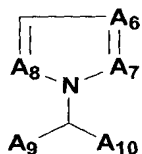
- 5 onde Q for S ou SO_2 e R_1 a R_8 forem cada qual H, então Z seja diferente de



(4) onde a porção tricíclica for



- 10 onde R_1 a R_8 forem cada qual H, então Z seja diferente de



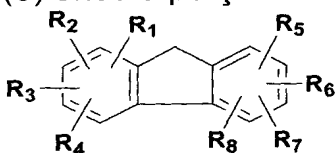
onde A_6 , A_7 e A_8 forem independentemente N ou CH,

A_9 seja $-(CH_2)_d-A_{11}$ onde d for 0 a 4;

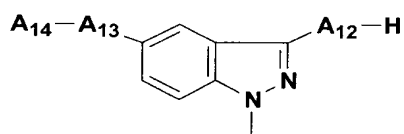
- 15 A_{11} seja OH, CO_2H , 5-tetrazolila, $-COO(C_1-C_4\text{alquil})_{n_a}$ ou CN-;
 n_a seja 0 a 4; e

A_{10} seja C_4 - C_7 alquila de cadeia linear;

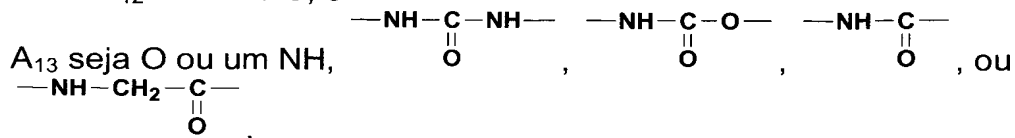
(5) onde a porção tricíclica for



- 20 então Z seja diferente de



onde A_{12} for O ou S; e



- 5 em que os últimos 3 grupos são unidos ao anel aromático através do átomo de N;

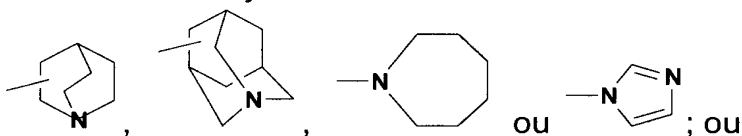
A_{14} seja H,

alquila,

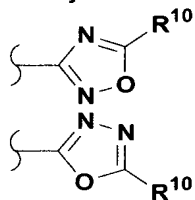
C_3 - C_7 cicloalquila,

- 10 fenila, naftila, antranila ou fluorenila opcionalmente substituída
ou
um quinolin-2-ilmetóxi ou piridin-ilmetóxi; ou

Z seja diferente de

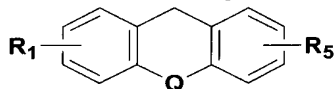


- 15 Z seja diferente de



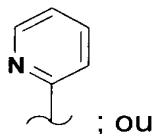
onde R_{10} for um sistema de anel azacíclico não aromático ou azabicíclico não aromático;

- 20 (6) onde a porção tricíclica for

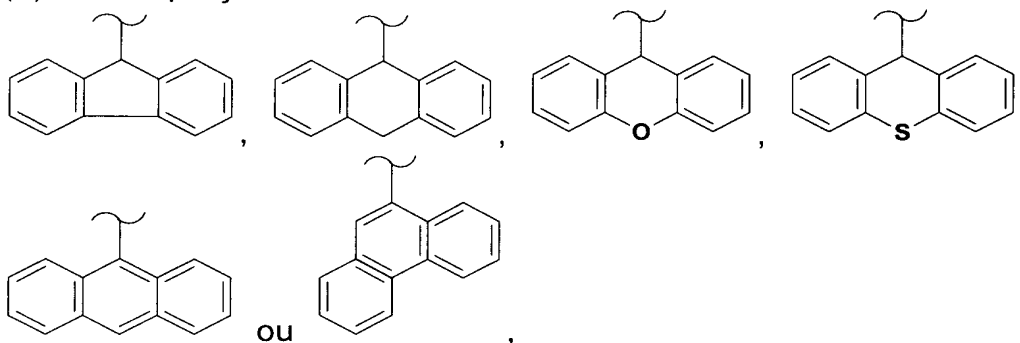


Q seja -O, -S, -C(R_3R_4), -CH₂CH₂, -CH=CH-CH₂, -CH₂-CH=CH, -CH₂-(C=O), -(C=O)-CH₂, CH₂CH₂CH₂, -CH=CH, -O-CH₂, -CH₂-O, -O-CH₂-O, -CH₂-O-CH₂, -S-CH₂, -CH₂-S, -CH(R_5)CH₂, -CH₂CH(R_5), -(C=O)- ou -(S=O)-
25 em que R_3 e R_4 são independentemente hidrogênio ou C_{1-7} -alquila; e em que R_5 é C_{1-7} -alquila ou fenila;

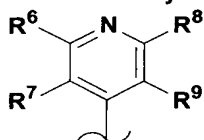
então Z seja diferente de



(7) onde a porção tricíclica for



então Z seja diferente de



em que:

- 10 R^6 e R^7 são cada qual independentemente selecionados a partir de C_1 - C_6 alquila, halo- C_1 - C_6 alquila contendo 1 a 5 átomos de halogênio, C_1 - C_2 alcóxi- C_1 - C_6 alquila, nitro- C_1 - C_6 alquila, ciano - C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcanoil- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcoxycarbonil- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alquiltio- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcanossulfinil- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_2 alcanossulfonila - C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, halo- C_2 - C_6 alquenila contendo 1-5 átomos de halogênio, C_2 - C_6 alquinila, halo- C_2 - C_6 alquinila contendo 1-5 átomos de halogênio, C_3 - C_7 cicloalquila e halogênio; ou

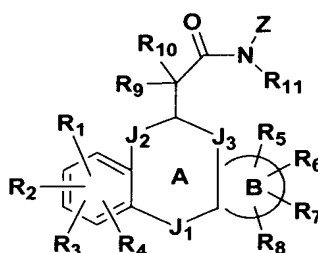
- 15 R^6 e R^7 , empregados juntos, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou insaturado de 5 a 7 membros que pode conter um ou dois heteroátomos selecionados a partir de O e S; e

- 20 R^8 e R^9 são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila e halogênio.

RESUMO

Patente de Invenção: **"MODULADORES DE RECEPTOR DE GLICOCORTICÓIDE, E/OU AP-1, E/OU ATIVIDADE DE NF- κ B E USO DESTES"**.

5 A presente invenção refere-se aos compostos não esteróides são fornecidos, os quais são úteis no tratamento de doenças associadas com modulação do receptor de glicocorticóide, AP-1, e/ou atividade de NF-KB, incluindo doenças inflamatórias ou imunes, tendo a estrutura de fórmula (I):



um enantiômero, diastereômero ou tautômero deste, ou um éster de pró-
10 fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Z é heterociclo ou heteroarila;

A é um anel carbocíclico de 5 a 8 membros ou um anel heterocíclico de 5 a 8 membros;

B é um anel de cicloalquila, cicloalquenila, arila, heterociclo ou
15 heteroarila, em que cada anel é fundido ao anel A em átomos adjacentes, e opcionalmente substituídos por um a quatro grupos que são os mesmos ou diferentes, e são independentemente selecionados a partir de R.