



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

(21) **PI0617945-2 A2**

(22) Data de Depósito: 26/10/2006
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 495/04 2006.01
A61K 31/522 2006.01
A61P 5/00 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS DERIVADOS DE TIENOPIRIMIDINONA TAIS COMO OS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR-1 DE HORMÔNIO DE CONCENTRAÇÃO DA MELANINA, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICAS**

(30) Prioridade Unionista: 25/10/2006 US 11/586,255, 26/10/2005 US 60/730,453

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

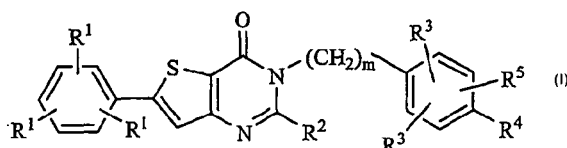
(72) Inventor(es): Andres S. Hernandez, Jeffrey A. Robl, Mark C. Manfredi, William N. Washburn

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006041725 de 26/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/050726 de 03/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DE TIENOPIRIMIDINONA TAIS COMO OS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR-1 DE HORMÔNIO DE CONCENTRAÇÃO DA MELANINA, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICAS. O presente pedido fornece compostos, incluindo todos os estereoisômeros, solvatos, promedicamentos e formas farmacêuticamente aceitáveis destes de acordo com a Fórmula I. Adicionalmente, o presente pedido fornece composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I e opcionalmente pelo menos um agente terapêutico adicional. Finalmente, o presente pedido fornece métodos para o tratamento de um paciente sofrendo de uma doença ou distúrbio modulado pelo MCHR-1 tal como, por exemplo, obesidade, diabetes, depressão e ansiedade, mediante a administração de uma dose terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DERIVADOS DE TIENOPIRIMIDINONA TAIS COMO OS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR-1 DE HORMÔNIO DE CONCENTRAÇÃO DA MELANINA, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICAS**".

FUNDAMENTOS

Várias linhas de evidência farmacológica e genética sustentam o papel do Receptor-1 de Hormônio de Concentração de Melanina (daqui em diante "MCHR1") como um modulador da entrada de alimento e peso corporal.

10 A administração central do MCH aumenta a entrada de alimento e peso corporal tanto de ratos quanto de camundongos. A infusão ICV crônica de MCH causa o aumento da entrada de alimentos e no final das contas a obesidade em camundongos, enquanto a infusão de um antagonista de peptídeo do MCH bloqueia a entrada de alimento induzida por MCH e resulta na perda de peso e

15 alimentação diminuída nos camundongos obesos induzidos por dieta.

A expressão do MCH tanto peptídeo quanto receptor é modulada pelo estado nutricional. O mRNA do MCH é supra-regulado tanto em camundongos obesos hiperfágicos (ob/ob) quanto em animais jejuados. O rompimento direcionado do gene com relação ao peptídeo MCH resulta na hipofagia e

20 magreza. O rompimento do gene MCHR1 causa magreza, metabolismo alterado e hiperlocomoção acompanhada pela hiperfagia suave. De modo inverso, a superexpressão de peptídeo do MCH resulta na hiperfagia, obesidade e diabetes. Os antagonistas do MCHR1 de molécula pequena foram mostrados causar perda de peso em modelos de peso e alimentação de roedores após a administração tanto oral quanto intraperitoneal; Eur. J. Pharmacol., 438, 129-135, 2002,

25 Nat. Med., 8, 825-830, 2002, Eur. J. Pharmacol., 497, 41-47, 2004.

Numerosos antagonistas do MCHR1 não peptídeo foram divulgados. O escopo do gênero para cada um reflete uma percepção comum com respeito aos critérios requeridos para o reconhecimento do ligando como agonistas do MCHR1. Um exame recente das divulgações de patente sobre o MCHR1 enfatizou a existência de atributos comuns destas estruturas pela seguinte descrição; "Ubiquitous throughout the MCH patent literatu-

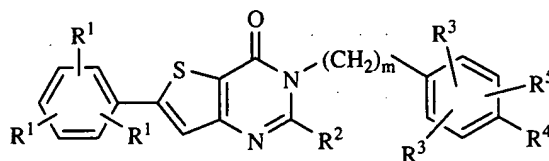
30

re are molecules consisting of a central scaffold to which linkers to an aryl or heteroaryl group and a basic amino functionality are attached" (T. J. Kowalski and M. D. MacBriar, Expert Opin. Investig. Drugs 13, 1113 - 1122, 2004). Os modelos de farmacoforo destes genes consistentemente visionam uma interação eletrostática de pré-requisito pretenso entre um centro de amina básico do antagonista ligando e ácido aspártico 123 do receptor que presumivelmente é considerado para estimular a interação obrigatória entre arginina 14 dos agonistas de peptídeo do MCH com ácido aspártico 123 do receptor MCGR1 (T. Ulven, J. Med. Chem. 2005, 48, 5684 - 5697). No entanto, a incorporação desta amina básica em um antagonista do MCHR1 aumenta substancialmente a probabilidade de ligação aos canais de íon fora do alvo e receptores de amina biogênicos.

Aqui descreveu-se uma série de novos antagonistas do MCHR1 seletivos de alta afinidade que foram obtidos pela substituição do componente de amina básico descrito no WO 03/033476 com funcionalidades polares não básicas. Além do mais, esta modificação estrutural resulta em ablação inesperada da ligação em outros receptores de amina biogênicos assim como da ligação ao receptor HERG no coração. A redução/abolição de afinidade para o receptor HERG é especialmente importante visto que a ocupação do ligando é associada com o início de arritmias fatais.

DESCRIÇÃO DETALHADA

O presente pedido fornece compostos, incluindo todos os estereoisômeros, solvatos, promedicamentos e suas formas farmacêuticamente aceitáveis de acordo com as Fórmulas I e II. Adicionalmente, o presente pedido fornece composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I ou II e opcionalmente pelo menos um agente terapêutico adicional. Finalmente, o presente pedido fornece métodos para o tratamento de um paciente sofrendo de uma doença ou distúrbio modulado pelo MCHR-1 tal como, por exemplo, obesidade, diabetes, depressão ou ansiedade, mediante a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I ou II:



I

em que,

R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, cicloalquila inferior, arila, CF_3 , CN, NR^7R^7 , OR^6 e SR^6 ;

5 R^2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

R^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogêneo, alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidroxila ou $G-D^2-Z_n$,
10 em que R^4 e R^5 podem ser tomados juntos para formar um anel de 4 a 7 átomos;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, halogêneo, alquila inferior, cicloalquila inferior, CF_3 , SR^6 , alcóxi inferior, cicloalcóxi inferior, CN, $CONR^7R^7$, SOR^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$,
15 CO_2R^6 , heteroarila, $NR^7SO_2R^6$ e COR^6 ;

m é um número inteiro de 0 a 1;

n é um número inteiro de 1 a 3;

G é selecionado do grupo consistindo em uma ligação direta, O, S e CR^7R^7 ;

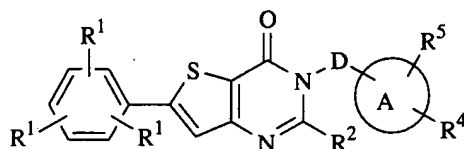
20 D^2 é selecionado do grupo consistindo em uma ligação direta, alquila inferior, cicloalquila inferior e um heterociclo não básico de 4 a 6 membros;

Z é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogêneo, hidroxila, alcóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalcóxi inferior, $OCOR^6$, O-
25 $CONR^7R^7$, CN, $CONR^7R^7$, OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^7 , $NR^7CONR^7R^7$, $NR^7CO_2R^7$, CO_2R^7 , heterociclo, heteroarila, $OPO(OR^6)_2$, $NR^7SO_2R^6$ e COR^6 ;

R^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em

alquila inferior, cicloalquila inferior, heterociclo e heteroarila; e

R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila inferior e heterociclo, em que dois R^7 e o átomo a qual eles são ligados podem opcionalmente formar um anel de 4 a 7 átomos; e



II

em que,

A é selecionado do grupo consistindo em fenila e uma heteroarila monocíclica;

D é selecionado do grupo consistindo em CH_2 e uma ligação direta;

R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, cicloalquila inferior, CF_3 , OR^6 e SR^6 ;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidroxila ou $G-D^2-Z_n$; n é um número inteiro de 1 a 3;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, cicloalquila inferior, CF_3 , SR^6 , alcóxi inferior, cicloalcóxi inferior, CN, $CONR^7R^7$, SOR^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, CO_2R^6 , heteroarila, $NR^7SO_2R^6$ e COR^6 ;

G é selecionado do grupo consistindo em O, S e CR^7R^7 ;

D^2 é selecionado do grupo consistindo em uma ligação direta, alquila inferior, cicloalquila inferior e um heterociclo não básico de 4 a 6 membros;

Z é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alcóxi inferior, cicloalcóxi inferior, $OCONR^7R^7$, CN, $CONR^7R^7$, SOR^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, CO_2R^6 , heteroarila, $NR^6SO_2R^6$ e COR^6 ;

R^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em

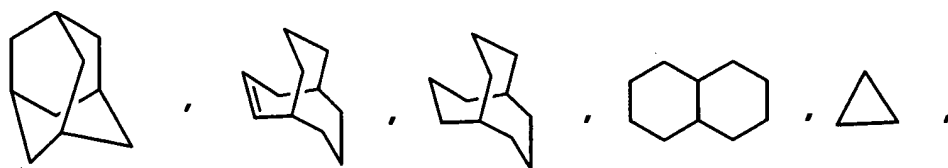
alquila inferior e cicloalquila inferior; e

R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila inferior, em que dois R^7 e o átomo a qual eles são ligados podem opcionalmente formar um anel de 4 a 7 átomos.

5 DEFINIÇÕES

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquila inferior" como aqui empregado isoladamente ou como parte de um outro grupo inclui hidrocarbonetos de cadeia tanto reta quanto ramificada contendo de 1 a 8 carbonos, e os termos "alquila" e "alq" como aqui empregados isoladamente ou como parte de um outro grupo inclui hidrocarbonetos de cadeia tanto reta quanto ramificada contendo de 1 a 20 carbonos, preferivelmente de 1 a 10 carbonos, mais preferivelmente de 1 a 8 carbonos, na cadeia normal, tais como metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila, dodecila, os vários isômeros de cadeia ramificada destes, e outros mais assim como tais grupos incluindo de 1 a 4 substituintes tais como halo, por exemplo F, Br, Cl ou I ou CF_3 , alquila, alcóxi, arila, arilóxi, aril(arila) ou diarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, hidróxi, hidroxialquila, acila, alcanóila, heteroarila, heteroarilóxi, cicloeteroalquila, arileteroarila, arilalcóxicarbonila, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, ariloxiarila, alquilamido, alcanóilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquila, trialoalquila e/ou alquiltio.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "cicloalquila" como aqui empregado isoladamente ou como parte de um outro grupo inclui grupos de hidrocarboneto cíclicos saturados ou parcialmente insaturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas) contendo de 1 a 3 anéis, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser uma cicloalquila espiro substituída, incluindo monociclicalquila, biciclicalquila e triciclicalquila, contendo um total de 3 a 20 carbonos que formam os anéis, preferivelmente de 3 a 10 carbonos, que formam o anel e que podem ser fundidos a 1 ou 2 anéis aromáticos como descrito para arila, que inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila e ciclododecila, cicloexenila,



qualquer um destes grupos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes tais como halogêneo, alquila, alcóxi, hidróxi, arila, arilóxi, arilalquila, cicloalquila, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acila, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol e/ou alquiltio e/ou qualquer um dos substituintes de alquila.

- 5 O termo "heterociclo", "heterociclo", "heterociclila" ou "anel heterocíclico", como aqui usado, representa um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros estável não-substituído ou substituído que pode ser saturado ou insaturado, e que consiste de átomos de carbono, com um a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. O anel heterocíclico pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta na criação de uma estrutura estável. Exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem, mas não são limitados a eles, piperidinila, piperazinila, oxopiperazinila, oxopiperidinila, oxopirrolidinila, oxoazepinila, azepinila, 10 pirrolila, pirrolidinila, furanila, tienila, pirazolila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolidinila, isooxazolila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, tiadiazolila, tetraidropiranila, tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfóxido, 15 tiamorfolinil sulfona, oxadiazolila e outros heterociclos descritos na Katritzky, A. R. and Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, New York, NY; e Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 20 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; e suas referências.

O termo "alcanoíla" como aqui usado isoladamente ou como parte de um outro grupo refere-se à alquila ligada a um grupo de carbonila.

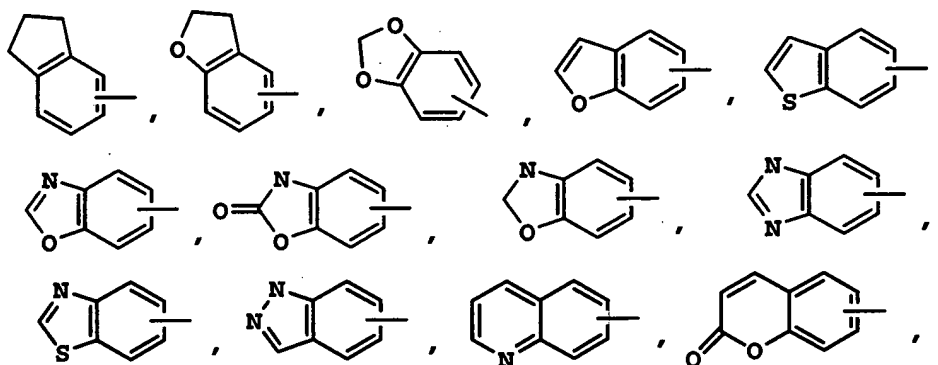
O termo "halogêneo" ou "halo" como aqui usado isoladamente ou como parte de um outro grupo refere-se a cloro, bromo, flúor e iodo, com

cloro ou flúor sendo preferidos.

O termo "íon de metal" refere-se aos íons de metal alcalino tais como sódio, potássio ou lítio e íons de metal terroso alcalino tais como magnésio e cálcio, assim como zinco e alumínio.

- 5 A não ser que de outra maneira indicada, o termo "arila" ou "Ari-la" como aqui empregado isoladamente ou como parte de um outro grupo refere-se aos grupos aromáticos monocíclicos e bicíclicos contendo de 6 a 10 carbonos na parte do anel (tais como fenila ou naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila) e podem opcionalmente incluir de um a três anéis adicionais fundi-
- 10 dos a um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico (tais como anéis de arila, cicloalquila, heteroarila ou cicloeteroalquila

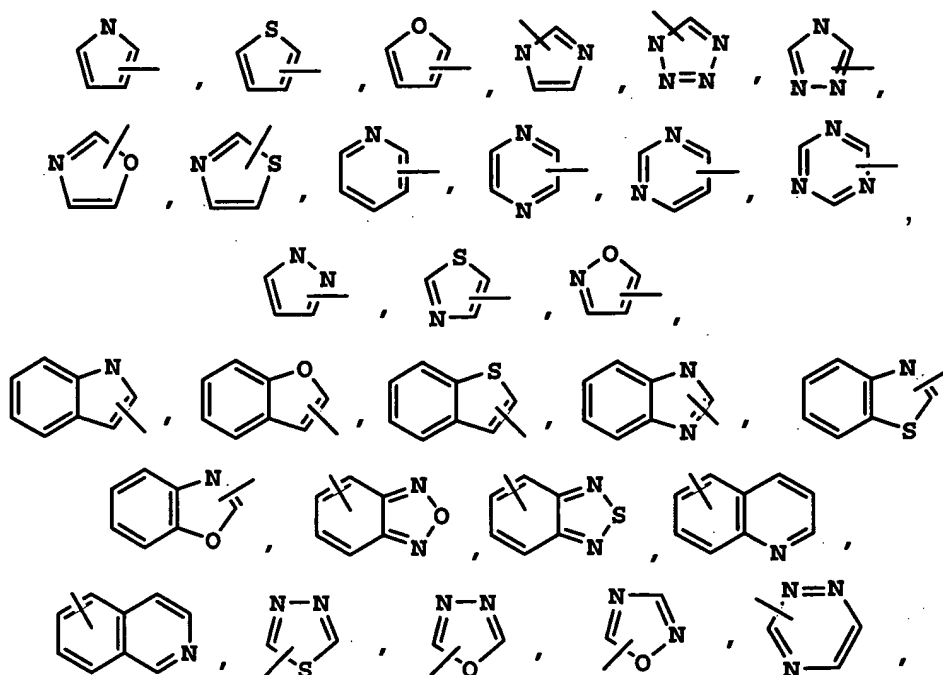
por exemplo



- e podem ser opcionalmente substituídos através dos átomos de carbono disponíveis com 1, 2, ou 3 grupos selecionados de hidrogênio, halo, haloalquila,
- 15 alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluorometila, trifluorometóxi, alquinila, cicloalquil-alquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilóxi, ariloxialquila, arilalcóxi, alcoxicarbonila, arilcarbonila, arilalquenila, aminocarbonilarila, ariltio, arilsulfonila, arilazo, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarileteroarila, heteroarilóxi, hidróxi, nitro, ciano, tiol,
- 20 alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquila, alcoxiariltio, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonila, arilsulfonilalquila, arilsulfonilamino e arilsulfonaminocarbonila e/ou qualquer um dos substituintes de alquila aqui apresentados.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heteroarila"

como aqui usado isoladamente ou como parte de um outro grupo refere-se a um anel aromático de 5 ou 6 membros que inclui 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos tais como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Tais anéis podem ser fundidos a uma arila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclila e incluem possíveis N-óxidos como descrito em Katritzky, A. R. and Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, New York, NY; e Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; e suas referências. Além disso, "heteroarila", como aqui definido, pode opcionalmente ser substituída com um ou mais substituintes tais como os substituintes incluídos acima na definição de "alquila substituída" e "arila substituída". Exemplos dos grupos de heteroarila incluem os que seguem:



e outros mais.

15 A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alcóxi inferior", "alcóxi", "arilóxi" ou "aralcóxi" como aqui empregado soladamente ou como parte de um outro grupo inclui qualquer um dos grupos de alquila, aralquila ou arila acima ligados a um átomo de oxigênio.

20 A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" ou "aralquiltio" como aqui empregado isoladamente

ou como parte de um outro grupo inclui qualquer um dos grupos de alquila, aralquila ou arila acima ligados a um átomo de enxofre.

O termo "polialoalquila" como aqui usado refere-se a um grupo de "alquila" como definido acima que inclui de 2 a 9, preferivelmente de 2 a 5, substituintes de halo, tais como F ou Cl, preferivelmente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 ou $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

O termo "polialoalquilóxi" como aqui usado refere-se a um grupo de "alcóxi" ou "alquilóxi" como definido acima que inclui de 2 a 9, preferivelmente de 2 a 5, substituintes de halo, tais como F ou Cl, preferivelmente F, tal como $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O ou $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Os compostos de fórmula I do pedido podem ser preparados como mostrado nos seguintes esquemas de reação e sua descrição, assim como os procedimentos de literatura publicados relevantes que podem ser usados por uma pessoa versada na técnica. Os reagentes exemplares e procedimentos para estas reações aparecem em seguida nos Exemplos de trabalho.

ABREVIATÕES

As seguintes abreviações são aqui empregadas:

- Ph = fenila
- 20 Bn = benzila
- t-Bu = butila terciária
- Me = metila
- Et = etila
- TMS = trimetilsilila
- 25 TBS = terc-butildimetilsilila
- THF = tetraidrofurano
- Et_2O = éter dietílico
- EtOAc = acetato de etila
- DMF = formamida de dimetila
- 30 MeOH = metanol
- EtOH = etanol
- i-PrOH = isopropanol

- HOAc ou AcOH = ácido acético
TFA = ácido trifluoroacético
i-Pr₂NEt = diisopropiletilamina
Et₃N = trietilamina
- 5 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
NaBH₄ = boroidreto de sódio
n-BuLi = n-butil lítio
Pd/C = paládio em carbono
KOH = hidróxido de potássio
- 10 NaOH = hidróxido de sódio
LiOH = hidróxido de lítio
K₂CO₃ = carbonato de potássio
NaHCO₃ = bicarbonato de sódio
Ar = argônio
- 15 N₂ = nitrogênio
min = minuto(s)
h ou hr = hora(s)
l = litro
ml = mililitro
- 20 µl = microlitro
g = grama(s)
mg = miligrama(s)
mol = moles
mmol = milimole(s)
- 25 meq = miliequivalente
RT = temperatura ambiente
sat ou sat'd = saturada
aq. = aquoso
TLC = cromatografia de camada fina
- 30 HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho
LC/MS = cromatografia líquida de alto desempenho/espectrometria
MS ou Espec de Massa = espectrometria de massa

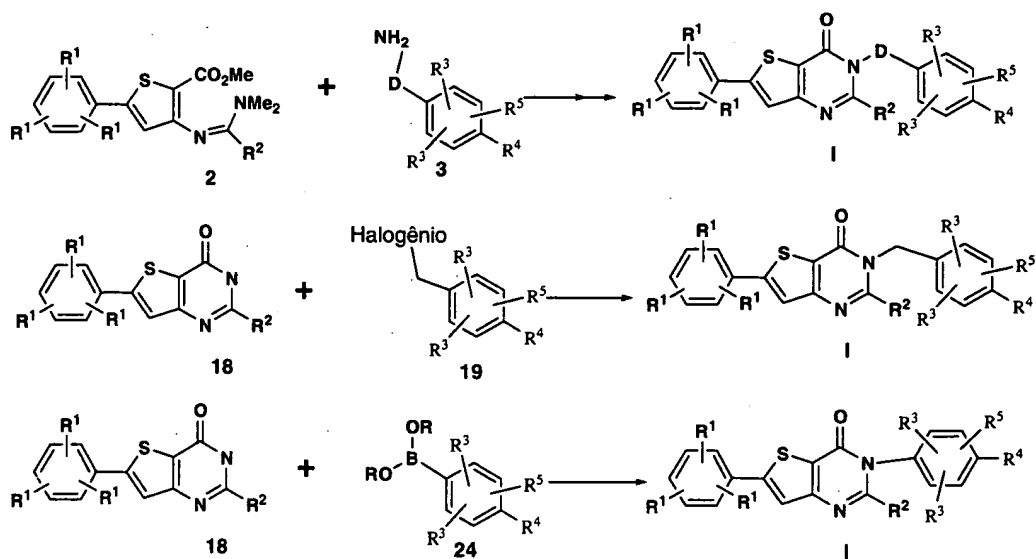
RMN = ressonância magnética nuclear

mp = ponto de fusão

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

- Como resumido no Esquema 1, os compostos de fórmula I podem ser preparados por compostos de condensação de fórmula 2 com compostos de fórmula 3 para gerar o componente bicíclico central de tiofenopirimidona in situ ou através da alquilação/arilação de compostos de fórmula 18 com agentes de alquilação de fórmula 19 ou agentes de arilação tais como boratos de fórmula 24. Dependendo da molécula particular de fórmula I sendo preparada, R⁴ pode ou ser totalmente completa ou elaborada após a montagem da estrutura de núcleo da fórmula I.

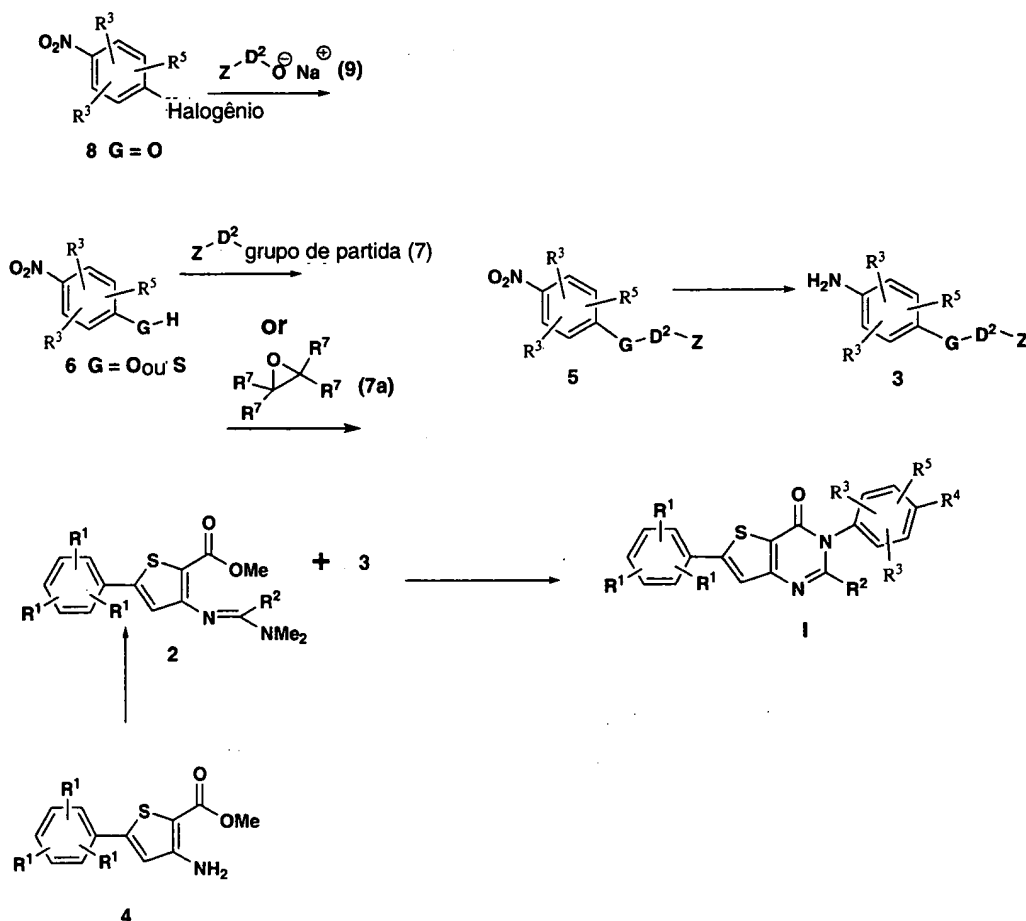
ESQUEMA 1



- Especificamente, os compostos de fórmula I podem ser preparados pelos compostos de condensação de fórmula 2 com compostos de fórmula 3 em um solvente tal como EtOH quente (Esquema 2). Os compostos de fórmula 2 podem ser preparados como descrito na WO 2003/033476 mediante os compostos de fórmula 4 com dimetilformamida dimetil acetal. A preparação dos compostos de fórmula 4 é descrita no WO 1998/49899. As aminas de fórmula 3 para as quais D é uma ligação podem ser preparadas pela redução de nitro aromáticos de fórmula 5 ou por hidrogenação catalítica usando um catalisador tal como Pd/C em um solvente tal como EtOH ou pela redução com SnCl₂ em um solvente tal como EtOAc. Os compostos de fórmula 5 onde

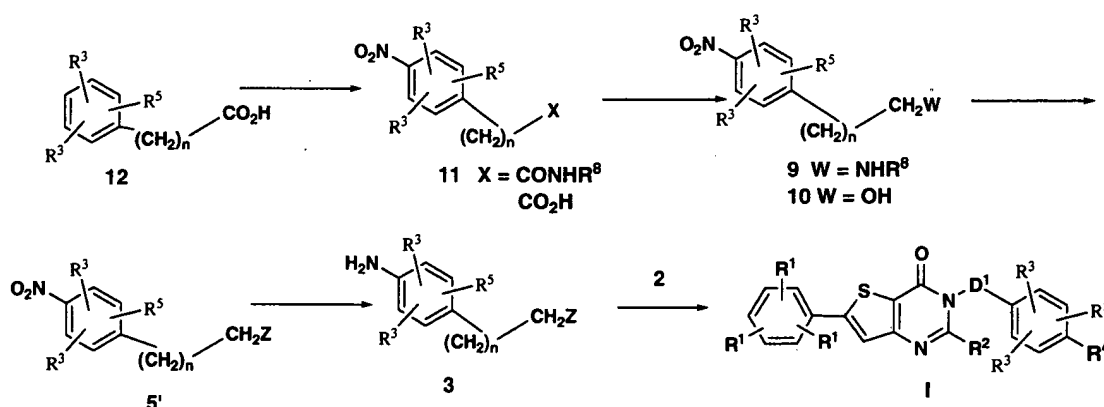
- G = O ou S e D é uma ligação podem ser preparados pela alquilação do fenol ou tiofenol correspondente de fórmula 6 com um agente de alquilação apropriado de fórmula 7 na presença de uma base tal como Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 em um solvente tal como DMF mediante o emprego de procedimentos facilmente conhecidos por aqueles versados na técnica. Alternativamente, os compostos de fórmula 5 podem ser preparados pelo aquecimento dos sais de metal alcalino de compostos de fórmula 6 com epóxidos de fórmula 7a térmica ou preferivelmente por microondas em um solvente tal como 15 % $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ contendo NaH_2PO_4 . Os compostos de fórmula 5 podem também ser preparados mediante o aquecimento dos compostos de fórmula 8 com sais de sódio pré-formados de compostos de fórmula 9 em um solvente tal como DMF. Os compostos de fórmula 6 e 8 são comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados no caso da fórmula 6 a partir do fenol não submetido a nitrato correspondente pela acilação, nitração ou sulfonalação sequencial usando os métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

ESQUEMA 2



- Os compostos de fórmula I onde G = alquilidina e D é uma ligação (Esquema 3) podem ser preparados pela condensação dos compostos de fórmula 2 com compostos de fórmula 3 que foram preparados como anteriormente descrito mediante a redução dos compostos de fórmula 5'. Os compostos de fórmula 5' podem ser preparados pela derivitização de aminas de fórmula 9 ou álcoois de fórmula 10 empregando os procedimentos facilmente conhecidos por aqueles versados na técnica. As aminas de fórmula 9 e os álcoois de fórmula 10 podem ser preparados pela redução mediada por BH_3 das amidas e ácidos respectivamente de fórmula 11 em um solvente tal como THF. Os compostos de fórmula 11 podem ser preparados pela nitração de ácidos aril acéticos e hidrocínâmicos comercialmente disponíveis de fórmula 12, seguido pela conversão na amida correspondente se apropriado.

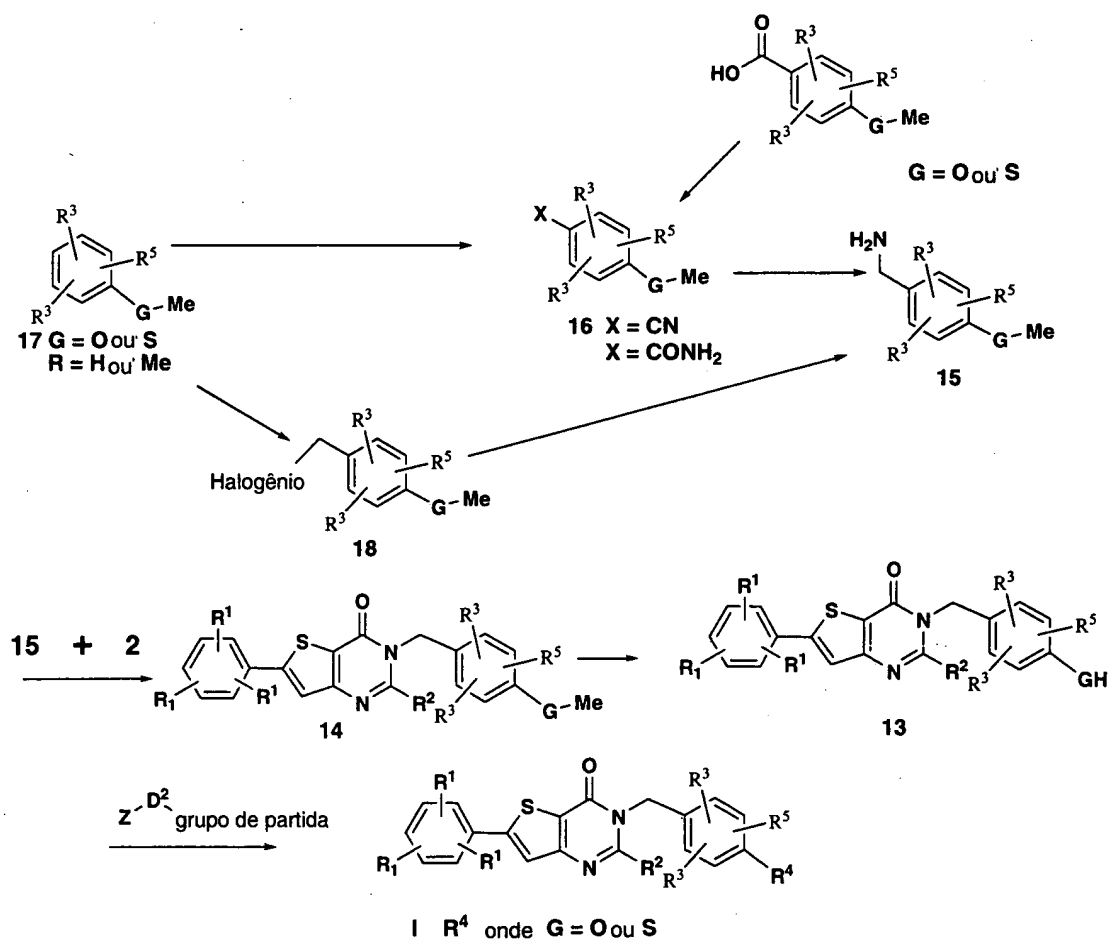
ESQUEMA 3



- Os compostos de fórmula I para os quais D^1 é um metileno e G é O ou S (Esquema 4) podem ser preparados pela alquilação de compostos de fórmula 13 em um solvente tal como DMF na presença de uma base tal como NaH ou Cs_2CO_3 com um agente que incorporará o fragmento Z- D^2 requerido para transformar o substituinte GH de 13 em R^4 . Os compostos de fórmula 13 podem ser preparados pela desmetilação dos compostos de fórmula 14 com um reagente tal como BBr_3 em um solvente tal como CH_2Cl_2 . Os compostos de fórmula 14 podem ser preparados pela condensação dos compostos de fórmula 15 com compostos de fórmula 2. Os compostos de fórmula 15 que não são comercialmente disponíveis podem ser obtidos pela redução das aril nitrilas ou carboxamidas primárias de fórmula 16 com um agente de redução tal como LiAlH_4 ou BH_3 em um solvente tal como THF.

Os compostos de fórmula 16 podem ser preparados a partir de ácidos benzóicos comercialmente disponíveis pelos procedimentos conhecidos por procedimentos conhecidos por aqueles versados na técnica. Os compostos de fórmula 15 podem também ser preparados pela clorometilação dos compostos de fórmula 17 (R = H) ou bromação de compostos de fórmula 17 (R = Me seguido pelo tratamento sequencial do haleto benzílico resultante 18 com NaN₃ em um solvente tal como DMF seguido pela redução com Ph₃P em um solvente tal como EtOH ou hidrogenação catalítica sobre Pd em EtOH.

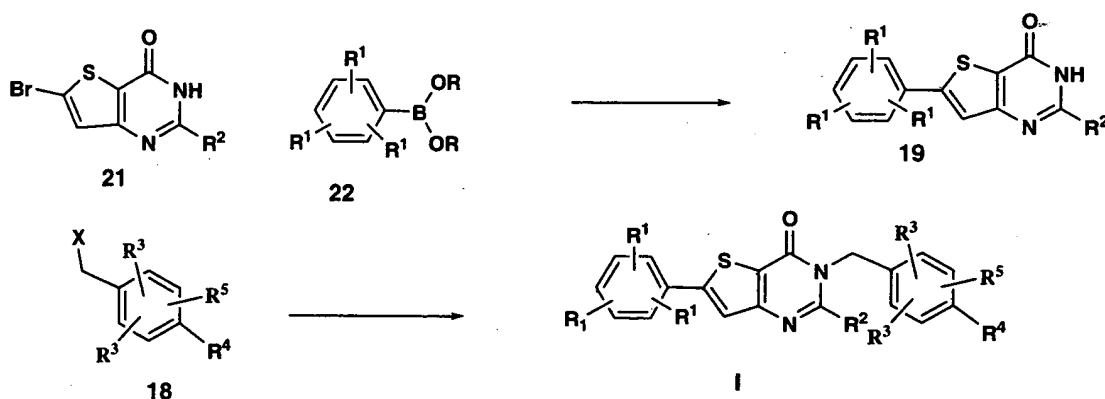
ESQUEMA 4



Um rota alternativo (Esquema 5) para a preparação dos compostos de fórmula I onde D¹ é um metileno vincula a alquilação dos compostos de fórmula 19 com um solvente tal como DMF contendo uma base tal como Cs₂CO₃ com um haleto de benzila de fórmula 20 que carrega um substituinte completamente construído R⁴ descrito por G-D²-Z ou com haletos de benzila de fórmula 18. A conversão do produto de alquilação com 18 nos compostos

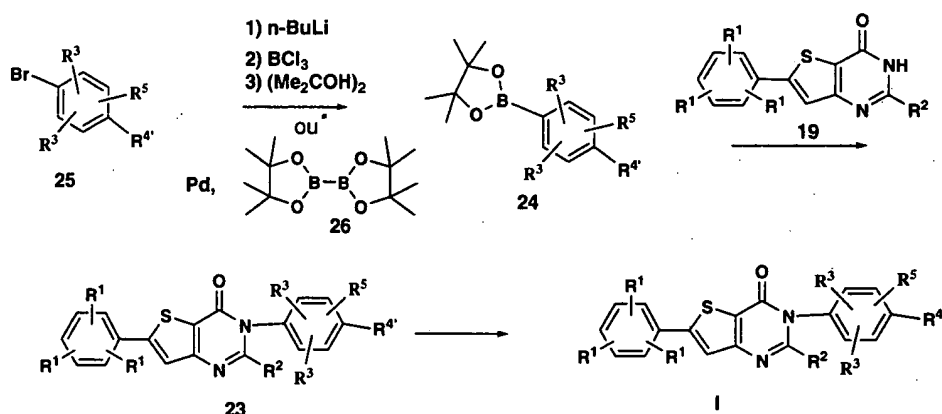
de fórmula I pode ser obtida usando os procedimentos descritos no Esquema para a transformação de 14 em I. Os compostos de fórmula 19 podem ser preparados como descrito na WO 03/033476 ou pelo acoplamento dos compostos de fórmula 21 com aril boratos comerciais de fórmula 22 na presença de catalisador tal como $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ em um solvente tal como dioxano/ Na_2CO_3 aq. Os compostos de fórmula 21 podem ser preparados como descrito no WO 98/49899.

ESQUEMA 5



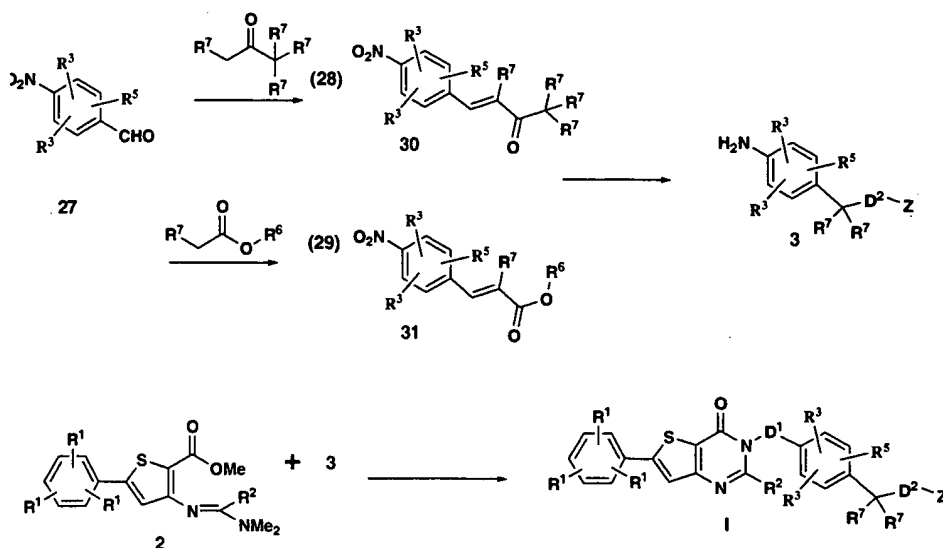
No Esquema 6 os compostos de fórmula I, onde D é uma ligação, podem ser preparados pela transformação, se necessário, do substituinte $\text{R}^{4'}$ de 23 em R^4 mediante a desproteção, alquilação e/ou acilação sequencial usando os procedimentos familiares àqueles versados na técnica. Os compostos de fórmula 23 podem ser preparados pela arilação de compostos de fórmula 19 com um aril borato de fórmula 22 na presença de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ em um solvente tal como CH_2Cl_2 contendo peneiras moleculares. Aril boratos de fórmula 24 são comercialmente disponíveis ou podem ser formados pelo tratamento de compostos comerciais de fórmula 25 com $n\text{-BuLi}$ em um solvente tal como THF seguido pela adição sequencial de BCl_3 seguido por MeOH ou alternativamente agitação de 25 com borato 26 na presença de um catalisador de Pd.

ESQUEMA 6



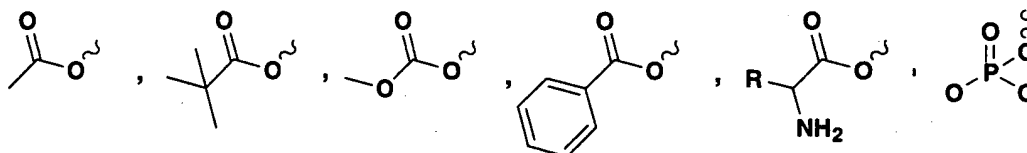
No Esquema 7 os compostos de fórmula 1 onde $G = CH_2$ e D é uma ligação podem ser preparados pela condensação do benzaldeído correspondente de fórmula 27 com uma cetona apropriada de fórmula 28 ou éster de fórmula 29 na presença de um base tal como NaOH ou NaOR⁶ em um solvente tal como DMF ou EtOH mediante o emprego de procedimentos facilmente conhecidos por aqueles versados na técnica. A preparação dos compostos de fórmula 3 onde $G = CH_2$ e D é uma ligação pode ser completada pela redução da cetona carbonila de compostos de fórmula 30 com um agente de redução tal como NaBH₄ em um solvente tal como EtOH seguido pela hidrogenação catalítica usando H₂ e Pd/C em EtOH ou misturas de EtOH/EtOAc. Alternativamente, os compostos de fórmula 31 podem ser transformados nos compostos de fórmula 3 pela hidrogenação catalítica usando H₂ e Pd/C em EtOH ou misturas de EtOH/EtOAc.

15 ESQUEMA 7

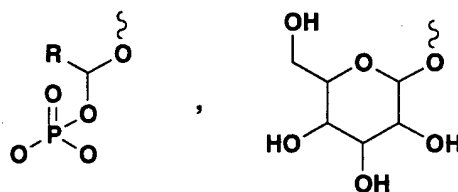


O termo "promedicamento" abrange tanto o termo "ésteres de promedicamento" quanto o termo "éteres de promedicamento". O termo "ésteres de promedicamento" como aqui empregado inclui ésteres e carbonatos formados pela reação de uma ou mais hidroxilas de compostos de fórmula I com agentes de acilação substituídos por alquila, alcóxi ou arila ou agente de fosforilação que emprega os procedimentos conhecidos por aqueles versados na técnica para gerar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, ésteres de aminoácido, fosfatos e outros mais.

Exemplos de tais ésteres de promedicamento incluem



O termo "éteres de promedicamento" inclui tanto acetais de fosfato quanto O-glicosídeos. Os exemplos representativos de tais éteres de promedicamento incluem



Os compostos de fórmula I podem estar presentes como sais, que estão também dentro do escopo desta invenção. Os sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos. Se os compostos de fórmula I tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar 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 halídrico, com ácidos carboxílicos orgânicos, tais como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, ácido acético, que são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogêneo como ácido cloroacético, tal 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, tais como (C₁-C₄) alquila ou ácidos arilsulfônicos que são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogêneo, por exemplo, ácido metil- ou p-tolueno-sulfônico. Os sais de adição ácidos correspondentes podem também ser formados tendo, se desejável, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos de fórmula I tendo pelo menos um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem também formar sais com bases. Os sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma alquilamina mono, di ou tri-inferior, por exemplo, etila, terc-butila, dietila, diisopropila, trietila, tributila ou dimetil-propilamina, ou uma alquilamina mono, di ou tri-hidróxi inferior, por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina. Os sais internos correspondentes podem, além disso, ser formados. Os sais que são inadequados para uso farmacêutico, mas que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação dos compostos livres de fórmula I ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são também incluídos.

Os sais preferidos dos compostos de fórmula I que contêm um grupo básico incluem monocloridrato, hidrogenossulfato, metanossulfonato, fosfato, nitrato ou acetato.

Os sais preferidos dos compostos de fórmula I que contêm um grupo ácido incluem sais de sódio, potássio e magnésio e aminas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis.

Todos os estereoisômeros do composto do presente pedido são contemplados, ou em mistura ou na forma pura ou substancialmente pura. O composto do presente pedido pode ter centros assimétricos em qualquer um dos átomos de carbono incluindo qualquer um dos substituintes de R. Conseqüentemente, o composto de fórmula I pode existir nas formas enantiomérica ou diastereoméricas ou em misturas destes. Os processos para a preparação podem utilizar racematos, enantiômeros ou diastereômeros como ma-

teriais de partida. Quando os produtos diastereoméricos ou enantioméricos forem preparados, eles podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, cristalização cromatográfica ou fracional.

EXEMPLOS

- 5 Os seguintes exemplos servem para melhor ilustrar, mas não limitar, algumas das formas de realização preferidas do pedido.

Onde possível um método convergente modular foi utilizado para preparar os seguintes exemplos que vinvula a síntese da anilina apropriada, condensação com uma formamidina para gerar o núcleo de tienopirimidona
10 bicíclica seguido pela subsequente elaboração se requerido de uma cadeia lateral. Duas condições foram empregadas para construir o biciclo de tienopirimidona: A anilina e formamidina foram aquecidas em refluxo com EtOH durante 18 hr. Após o esfriamento o produto precipitou e foi isolado por filtração. Os rendimentos tipicamente foram de 20 a 40 % e raramente excedeu a
15 40 %. Alternativamente, a anilina e formamidina em fenol foram aquecidas para 130°C durante 10 a 30 minutos; seguinte a diluição com MeOH, o produto foi isolado por filtração com rendimentos que se aproximam de 80 %. Observar no entanto, se o produto não precipitou, se o isolamento se tornou tedioso e se os rendimentos podem cair a prumo.

- 20 A vasta maioria das anilinas para alcóxi era ou comercialmente disponível ou sintetizada por uma a três rotas: A, B ou C.

A rota A (substituição aromática nucleofílica) requerida para pré-formar o alcóxido de sódio com NaH em DMF seguida pela adição de 2-cloro-5-nitroanisol. Tipicamente, a reação foi aquecida durante 1 h a 90°C.
25 Após purificação por cromatografia em sílica-gel, o éter arílico submetido a nitrato foi reduzido na anilina desejada em 10 % Pd/C hidrogenação catalisada 0,34 MPa (50 psi H₂) em EtOH.

A rota B (alquilação de fenol promovida por base) vinculou o aquecimento de uma mistura do sal de potássio ou sódio do nitrofenol com
30 um haleto de alquila em DMF durante 2 a 4 h em 90°C. Após isolamento e purificação por cromatografica em sílica-gel, o produto foi reduzido na anilina desejada como anteriormente descrito.

A rota C (alquilação de fenol promovida por) foi empregada quando as rotas A ou B não foram praticáveis. Uma suspensão concentrada do sal de potássio ou sódio do fenol, NaH_2PO_4 e o epóxido apropriado em 9:1 MeCN/ H_2O foi aquecida para 120 a 180°C durante 30 a 90 minutos com um microondas ou 1 a 8 h em bomba de aço (Tampão com NaH_2PO_4 é essencial para prevenir a reversão do produto no fenol de partida quando o pH aumenta durante a reação. Observar mesmo para pequenas reações em escala, as temperaturas maiores do 180°C devem ser evitadas para minimizar a probabilidade de decomposição explosiva visto que o sal de potássio de 2-cloro-4-nitrofenol rapidamente se decompõe em ~210°C produzindo produtos gasosos). Seguinte ao isolamento e à purificação por cromatografia em sílica-gel, o produto foi reduzido na anilina desejada como anteriormente descrito.

Vários métodos de HPLC analítica foram utilizados; absorção de UV monitorada total em 220 nM:

Método 1. Coluna Phenomenex Luna C18 S5 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente em 4 ml/min, 10 % MeOH/90 % H_2O /0,2 % H_3PO_4 a 90 % MeOH/10 % H_2O /0,2 % H_3PO_4 com 1 min mantido no final do gradiente.

Método 2. Coluna YMC S5 C18 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente em 4 ml/min, 10 % MeOH/90 % H_2O /0,2 % H_3PO_4 a 90 % MeOH/10 % H_2O /0,2 % H_3PO_4 com 1 min mantido no final do gradiente.

Método 3. Coluna Phenomenex S5 C18 4,6 x 30 mm, 2 min gradiente em 4 ml/min, 10 % MeOH/90 % H_2O /0,1 % TFA a 90 % MeOH/10 % H_2O /0,1 % TFA com 1 min mantido no final do gradiente.

Método 4. Coluna Phenomenex S5 C18 4,6 x 30 mm, 2 min gradiente em 4 ml/min, 10 % MeCN/90 % H_2O /0,1 % TFA a 90 % MeCN/10 % H_2O /0,1 % TFA com 1 min mantido no final do gradiente.

Método 5. Coluna Phenomenex Luna C18 S5 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente em 4 ml/min, 10 % MeCN/90 % H_2O /0,1 % TFA e 90 % MeCN/10 % H_2O /0,1 % TFA com 1 min mantido no final do gradiente.

Método 6. Coluna Zorbax SB C18 S5 4,6 x 75 mm, 8 min gradiente de 50 % solvente B a 100 % solvente B em 2,5 ml/min; Solvente A = 10

% MeOH/90 % H₂O/0,2 % H₃PO₄; Solvente B = 90 % MeOH/10 % H₂O/0,2 % H₃PO₄ com 2 min mantido em 100 % solvente B.

Método 7. YMC A300-ODS S-5, 4,6 mm x 50 mm; 4 min gradiente em 4 ml/min.; A = 90:10 água:metanol + 0,2 % ácido fosfórico, B = 10:90 água:metanol + 0,2 % ácido fosfórico; 0 % B a 100 % B durante 4 min com 1 min mantido no final do gradiente.

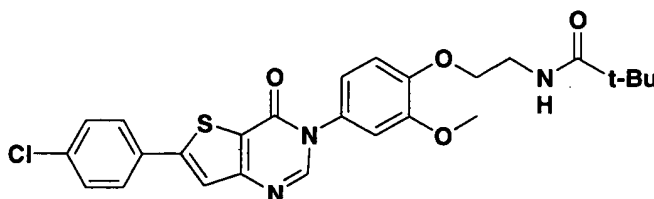
As condições de HPLC preparativa empregaram colunas YMC C18 usando o emprego de eluições gradientes com misturas apropriadas de 10 % MeOH/90 % H₂O/0,1 % TFA a 90 % MeOH/10 % H₂O/0,1 % TFA. Na ocasião, as misturas de 10 % MeCN/90 % H₂O/0,1 % TFA e 90 % MeCN/10 % H₂O/0,1 % TFA foram empregadas. Se a molécula continha um componente sensível ao ácido, o TFA foi omitido.

Os dados de espectro de massa foram obtidos usando um espectrômetro de massa quadrupolo único Waters ZMD.

As condições típicas eram coluna C18 de fase reversa Phenomenex 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente, 10 % MeOH/90 % H₂O/0,1 % TFA a 90 % MeOH/10 % H₂O/0,1 % TFA, 1 min mantido; 4 ml/min, detecção de UV em 220 nm.

EXEMPLO 1

N-(2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)etil)pivalamida

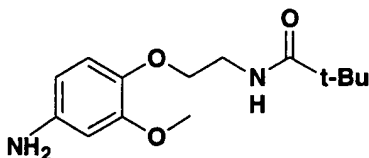


Parte A. N-(2-hidroxietil)pivalamida

A uma solução aquosa 4° agitada contendo etanolamina (610 mg, 10 mmols), COH (840 mg, 15 mmols) e H₂O (15 mL) foi adicionado cloreto de pivaloila (1,44 g, 12 mmols) sobre o qual a reação foi deixada lentamente se aquecer 20°. Após agitação durante 18 h, a solução foi extraída 4x com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por Na₂SO₄ antes da concentração usando um evaporador rota-

tivo para produzir 737 mg de um óleo transparente.

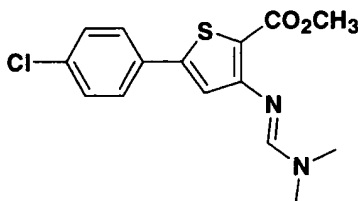
Parte B. N-(2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etil)pivalamida



A uma solução agitada de DMF (2 mL) contendo N-(2-hidroxietil)-pivalamida (360 mg, 2,5 mmols) sob N₂ foi adicionado 60 %
 5 NaH/parafina (100 mg, 2,5 mmols). Assim que a evolução de gás cessou, 2-cloro-5-nitroanilina (285 mg, 1,55 mmol) foi adicionada e a reação agitada durante 18 h em 20°. A reação foi diluída com H₂O e extraída com EtOAc 3x. As camadas orgânicas foram lavadas duas vezes com Na₂CO₃ aq., salmoura e secadas por Na₂SO₄ antes da concentração. Cromatografia em sílica-gel
 10 usando 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ eluiu 360 mg de N-(2-(4-nitro-2-metoxifenoxi)etil)pivalamida como um sólido amarelo.

Após dissolução de N-(2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etil)pivalamida (360 mg, 1,2 mmol) ter sido alcançada em EtOH (30 ml) contendo 30 mg de 10 % Pd/C, a mistura foi agitada sob (50 psi de H₂) durante uma hora. A reação
 15 foi filtrada através de celite e concentrada antes de efetuar a cromatografia do resíduo em sílica-gel usando EtOAc para eluir N-(2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etil)pivalamida (310 mg).

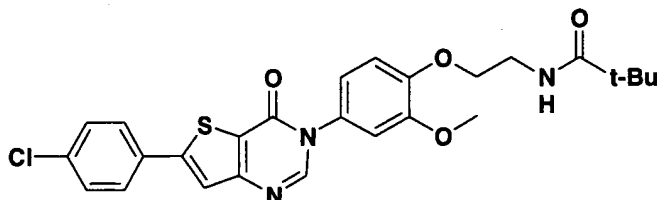
Parte C. 5-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)-metilenoamino)tiofeno-2-carboxilato de Metila



20 O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no WO 2003033476. Condensação de 2,00 g de metil 3-amino-5-(4-clorofenil)-tiofeno-2-carboxilato com dimetilformamida dimetil acetal durante 3 hr em refluxo de EtOH produziu 2,52 g (100 %) após remoção dos voláteis sob vácuo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,06 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,98 (s,
 25 1H), 7,35 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H); ¹³C

RMN (CDCl_3) δ 34,31, 40,26, 51,44, 112,43, 122,28, 126,95, 129,09, 132,18, 134,45, 145,79, 156,09, 159,16, 163,22; HPLC (Método nº1): 2,45 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

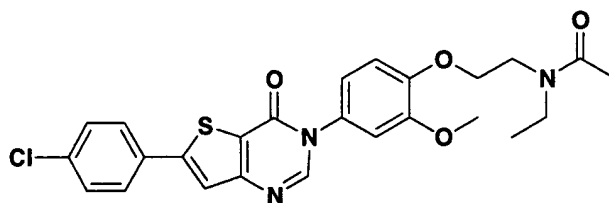
Parte D.



- 5 Seguindo o procedimento descrito na WO 2003033476, N-(2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etil)pivalamida (316 mg, 1,2 mmol) foi condensada com 5-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)metilenoamino)tiofeno-2-carboxilato de metila (355 mg, 1,1 mmol) mediante o aquecimento de uma solução de EtOH (3 ml) dos dois componentes em refluxo durante 15 h. Após esfriamento e filtração, o composto do título foi isolado como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,22 (s, 9H), 3,71 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,176 (t, 2H, $J = 5\text{ Hz}$), 6,35 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$, $J = 2,1\text{ Hz}$), 6,99 (d, 1H, $J = 2,1\text{ Hz}$), 7,05 (d, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,45 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,9\text{ Hz}$), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,9\text{ Hz}$), 8,41 (s, 1H); HPLC (Método nº1): 3,8 min; LCMS m/z : 512 $[\text{M} + \text{H}]$.

15 EXEMPLO 2

N-(2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)etil)-N-etilacetamida

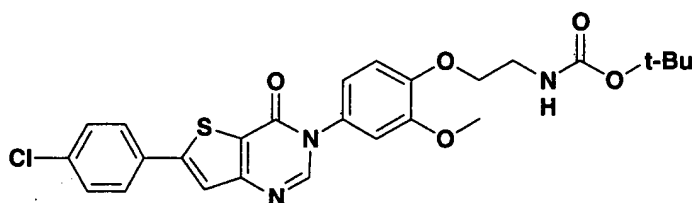


- O mesmo procedimento como descrito no Exemplo 1, foi empregado para converter N-etiletanolamina no composto do título. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,16 (t, 0,75H, $J = 7\text{ Hz}$), 1,24 (t, 2,25H, $J = 7\text{ Hz}$), 2,13 (s, 2,25H), 2,24(s, 0,75H), 2,25 (s, 0,75H), 3,49 (q, 2 H, $J = 7\text{ Hz}$), 3,76 (t, 2H, $J = 5,7\text{ Hz}$), 3,87 (s, 0,75H), 3,885 (s, 2,25H), 4,16 (t, 0,5 5H, $J = 5,7\text{ Hz}$), 4,26 (t, 1,5H, $J = 5,7\text{ Hz}$), 6,95 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, 9 Hz), 7,44 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,7\text{ Hz}$), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,7\text{ Hz}$), 8,14 (s, 1H). (Os rotâmeros se aglu-

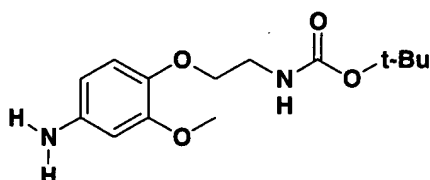
tinarão após aquecimento); HPLC (Método nº1): 3,67 min; LCMS m/z: 498 [M + H].

EXEMPLO 3

2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi) etil-
5 carbamato de terc-butila

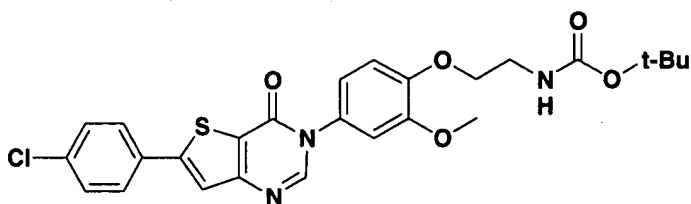


Parte A. 2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etilcarbamato de terc-butila



Uma suspensão de K_2CO_3 (280 mg, 2 mmols), NaI (700 mg, 5 mmols), o sal de potássio de 2-metóxi-4-nitrofenol (1,37g, 6,6 mmols), e 2-cloroetilcarbamato de t-butila (1,4 g, 8 mmols) em DMF (8 ml) foi aquecida
10 em 90° durante 6 h. Após diluição com H_2O , a mistura foi extraída 4x com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 2x com K_2CO_3 aq., depois com salmoura antes da secagem por Na_2SO_4 . Após remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi cromatografado em sílica-gel usando 5 % EtOAc/ CH_2Cl_2 para eluir 870 mg de éter nitrofenílico. A redução catalisada
15 por Pd em etanol como descrito no Exemplo 1 produziu 2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etilcarbamato de terc-butila (700 mg) como um sólido esbranquiçado que foi levado adiante sem mais purificação.

Parte B.

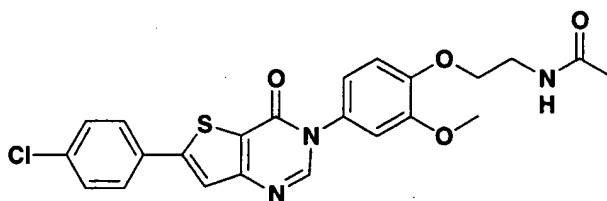


O composto do título (560 mg) foi obtido mediante a filtragem do
20 sólido que se formou após repouso a 20°C após o aquecimento de uma mis-

tura de 2-(4-amino-2-metoxifenóxi)etilcarbamato de terc-butila (700 mg) e 5-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)metilenoamino)tiofeno-2-carboxilato de metila (800 mg, 2,5 mmol) em EtOH (3 ml) em refluxo durante 15 h. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 3,59 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,14 (t, 2H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,14 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 2,2\text{ Hz}$), 6,97 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,02 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,45 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,9\text{ Hz}$), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,9\text{ Hz}$), 8,13 (s, 1H); HPLC (Método nº1) 3,92 min; LCMS m/z : 528 $[\text{M} + \text{H}]$.

EXEMPLO 4

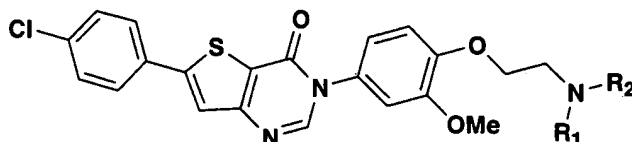
N-(2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)etil)acetamida



Uma solução de TFA/ CH_2Cl_2 a 10 % (0,5 ml) contendo 2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-etilcarbamato de terc-butila (15 mg, 0,03 mmol) (Exemplo 3) foi agitada durante 2,5 h sobre o qual os voláteis foram removidos sob vácuo. Ao resíduo contendo 3-(4-(2-aminoetóxi)-3-metoxifenil)-6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona foi seqüencialmente adicionado CH_2Cl_2 (0,25 ml), Ac_2O (20 mg, 0,2 mmol) e Et_3N (74 mg, 0,7 mmol). Após repouso durante a noite, a reação foi diluída com Na_2CO_3 aq e extraída 4 x com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas por Na_2SO_4 . Após remoção do solvente o resíduo foi cromatografado em sílica-gel usando de 5 a 10 % MeOH/EtOAc para eluir a acetamida desejada (12 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,03 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,16 (t, 2H, $J = 4,8\text{Hz}$), 6,13 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 2,2\text{ Hz}$), 6,98 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,02 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,45 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,7\text{ Hz}$), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,7\text{ Hz}$), 8,14 (s, 1H); HPLC (Método nº1): 3,67 min; LCMS m/z : 498 $[\text{M} + \text{H}]$.

EXEMPLOS 5 A 11

Estes derivados foram preparados em uma maneira análoga por acilação ou sulfonalação da amina primária descrita no Exemplo 4 ou um análogo próximo desta.



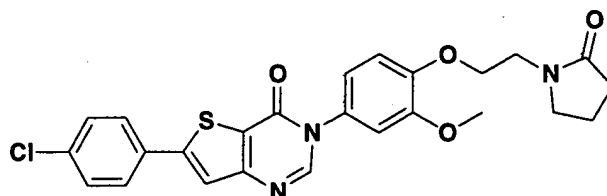
Exemplo nº	R1	R2	Es-pec Mas-sa M+H	Reten-ção de HPLC (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
5	MeSO ₂	H	506	3,35	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,06 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (t, 2H, J = 4,8Hz), 4,99 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 8,14 (s, 1H)	Preparado pela reação de MsCl com a amina descrita no Ex 4

Exemplo nº	R1	R2	Espec- Mas- sa M+H	Reten- ção de HPLC (min)	¹ H RMN	Comentários Sintéticos
6	Et ₂ NC O	H	527	3,71 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,15 (t, 6H, J = 7,4 Hz), 3,28 (q, 4H, J = 7,4 Hz), 3,7 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,97 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, J _{AB} = 8,3 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,3 Hz), 8,14 (s, 1H)	Preparado pela reação de Et ₂ NCOCI com a amida descrita no Ex 4
7	BnCO	H	546	3,70 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,61 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,11 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 6,03 (m, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 3H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,45 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 8,13 (s, 1H)	Preparado pela reação de BnCOCl com a amida descrita no Ex 4
8	BnSO ₂	H	582	3,72 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,83 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,35 (s, 2H), 6,93 - 7,1 (m, 3H), 7,26 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 8,13 (s, 1H)	Preparado pela reação de BnSO ₂ Cl com a amida descrita no Ex 4

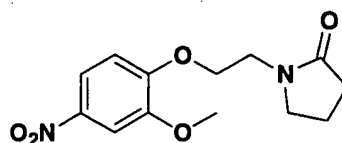
Exemplo nº	R1	R2	Espec Mas- sa M+H	Reten- ção de HPLC (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
9	CF ₃ CO	H	524	3,69 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,81 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,21 (t, 2H, J = 4,8Hz), 6,13 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 8,14 (s, 1H)	Preparado pela reação de TFAA com a amina descrita no Ex 4
10	Me- OC(O)	H	486	3,5 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,65 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,14 (t, 2H, J = 4,8Hz), 4,97 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, J _{AB} = 8,3 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,3 Hz), 8,14 (s, 1H)	Preparado pela reação de MeO-COCl com a amina descrita no Ex 4
11	Me- OC(O)	Me	500	3,74 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,07 (s, 3H), 3,71 (br s, 5H), 3,88 (s, 3H), 4,17-4,27 (m, 2H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H)	Preparado pelo tratamento sequencial do Ex 129 com MeNH ₂ depois MeO-COCl

Exemplo 12

6-(4-Clorofenil)-3-(3-metóxi-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

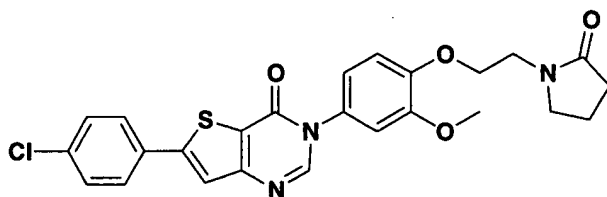


Parte A. 1-(2-(2-Metóxi-4-nitrofenóxi)etil)pirrolidin-2-ona



5 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, 2-cloro-5-nitroanisol (200 mg) e 2-hidróxi-1-(pirrolidin-2-ona (0,18 ml) foram condensados para obter 191 mg do composto do título (64 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,00 - 2,06 (m, 2H), 2,36 - 2,39 (m, 2H), 3,60 - 3,63 (m, 2H), 3,72 - 3,74 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,22 - 4,24 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,80 Hz, 2,20 Hz, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 18,22, 30,69, 42,08, 49,03, 56,27, 67,84, 106,75, 111,09, 117,66, 141,73, 149,11, 153,46, 175,42; HPLC (Método nº1): 2,34 min tempo de retenção, (100 %); LCMS m/z : 281 $[M + H]$.

Parte B.

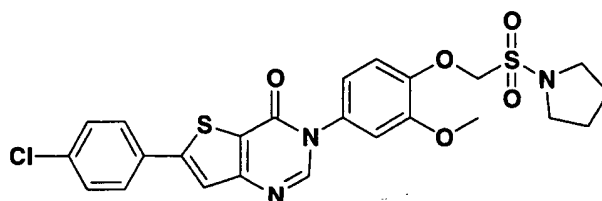


15 O éter nitroarílico da Parte A foi convertido no Exemplo 12 seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e isolado como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,02 - 2,08 (m, 2H), 2,39 - 2,42 (m, 2H), 3,65 - 3,68 (m, 2H), 3,74 - 3,76 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,21 - 4,23 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 18,20, 30,77, 42,22, 48,99, 56,11, 67,92, 111,03, 113,22, 119,18, 120,84, 123,17, 127,63, 129,43, 130,28, 131,50, 135,66,

148,12, 148,72, 149,90, 151,66, 156,79, 157,38, 175,36; HPLC (Método nº1): 3,56 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 496 [M + H]⁺.

EXEMPLO 13

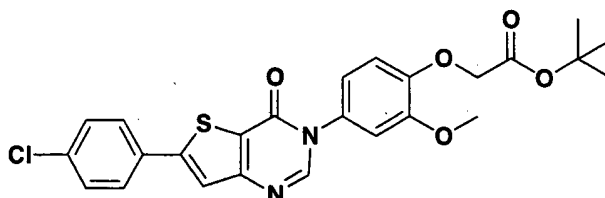
6-(4-Clorofenil)-3-(3-metóxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)metóxi)-fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



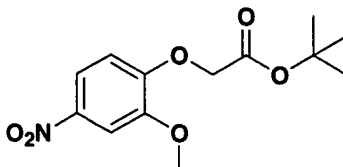
A uma solução a 0°C de pirrolidina (1,23 mL, 14,8 mmols) em CH₂Cl₂ mL) foi adicionada uma solução de cloreto de clorometilsulfonila (1,0g, 65,71 mmols) durante 30 min. O banho foi removido e a reação agitada durante 3 h a 20°C sobre o qual foi lavada com 1N HCl (20 ml). Após secagem por MgSO₄, a concentração produziu um sólido amarelo (899 mg) que não mais adiante purificado antes de ser usado para alquilar o sal de potássio de 2-metóxi-4-nitrofenol para no final gerar o composto do título seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,96-1,99 (m, 4H), 3,52 (t, 4H), 3,89 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H); HPLC (Método nº1): 4,23 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 532 [M + H].

EXEMPLO 14

2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)acetato de terc-butila



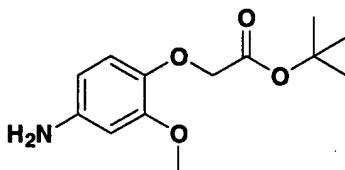
Parte A. 2-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)acetato de terc-butila



Uma solução de sal de potássio 4-nitroguaiacol (613 mg; 2,96 mmols) e bromoacetato de t-butila (0,65 ml; 4,43 mmols) em DMF (7 ml) foi agitada em TA durante 0,5 h antes da diluição com H₂O e extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O, secada por MgSO₄, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc, 100:0 a 1:1 gradiente) para proporcionar o composto do título (738 mg; 88 %) como um sólido bege.

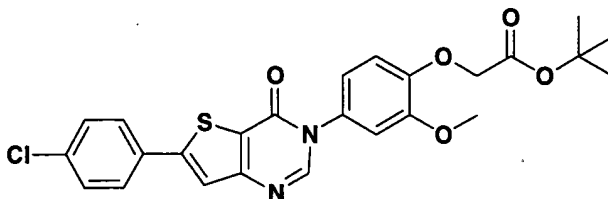
¹H RMN (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 3,96 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,80 Hz, 2,75 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 27,98, 56,37, 66,18, 83,09, 107,07, 111,52, 117,28, 142,17, 149,19, 152,69, 166,66; HPLC (Método nº1): 3,13 min tempo de retenção, (97 %); MS (ES): m/z 306 [M + Na]⁺.

Parte B. 2-(4-amino-2-metoxifenóxi)acetato de terc-butila



Redução de 718 mg de 2-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)acetato de terc-butila da Parte A como descrito no Exemplo 1 produziu 601 mg (94 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,48 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,16 (dd, J = 8,80 Hz, 2,75 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,80 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 28,02, 55,71, 67,98, 81,77, 100,78, 106,36, 116,92, 140,41, 141,97, 150,69, 168,60; HPLC (Método nº1): 1,43 min tempo de retenção, (100 %); MS (ES): m/z 276 [M + Na]⁺.

Parte C. 2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)acetato de terc-butila

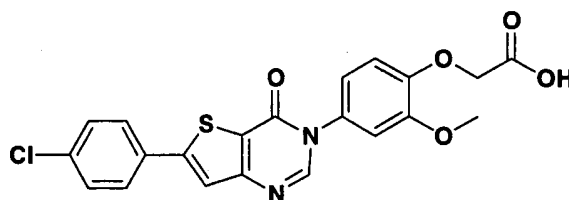


A condensação de 5-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)metilenoamino)-tiofeno-2-carboxilato de metila (740 mg) e 2-(4-amino-2-metóxi-fenóxi)acetato de terc-butila Parte C (581 mg) como descrito no Exemplo 1

produziu o composto do título 388 mg (34 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,50 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,91 (br s, 2H), 6,99 (br s, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 28,04, 56,21, 66,57, 82,58, 111,28, 113,76, 118,98, 120,86, 123,21, 127,65, 129,45, 130,85, 131,52, 135,68, 148,12, 150,00, 151,66, 156,73, 157,36, 167,51; HPLC (Método nº1): 3,89 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 499 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

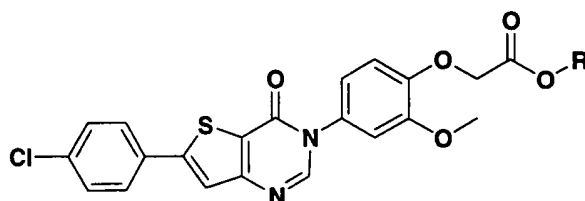
EXEMPLO 15

Ácido 2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metóxi-
10 fenóxi)acético



Uma solução de 2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-
3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)acetato de terc-butila Exemplo 14 (370 mg; 0,741
mmol) em 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 (6 ml) foi agitada em TA durante 1 h. Após con-
centração sob pressão reduzida e submeter a azeótropo com tolueno, o re-
síduo foi triturado com MeOH para proporcionar o composto do título (290
15 mg; 88 %) como um sólido branco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,79 (s, 3H), 4,75
(s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,22 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz,
2H), 7,91 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 13,06 (s, 1H); ^{13}C
RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 55,76, 64,86, 111,95, 112,70, 119,41, 121,70, 121,98,
20 127,83, 129,26, 130,21, 131,18, 134,26, 147,36, 148,80, 149,44, 149,79,
156,06, 157,39, 169,9; HPLC (Método nº1): 3,44 min tempo de retenção; MS
(ES): m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

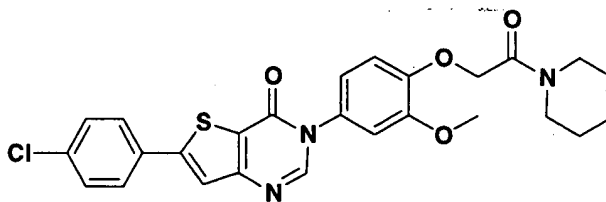
EXEMPLOS 16 E 17



Exem- plo nº	R	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comentá- rios sinté- ticos
16	O-Et	471	3,70 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,32 (t, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)	Procedi- mento análogo àquele do Ex 14
17	O- Me	457	3,54 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,02 (br s, 2H), 7,23 (br s, 1H), 7,57 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)	Procedi- mento análogo àquele do Ex 14

EXEMPLO 18

6-(4-Clorofenil)-3-(3-metóxi-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etóxi)fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

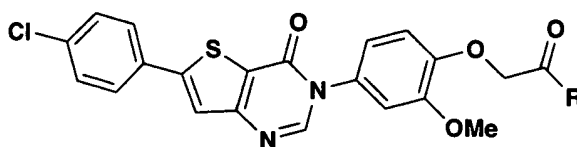


- Uma solução de ácido 2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)acético Exemplo 15 (20 mg; 0,045 mmol), piperidina (7 ul; 0,068 mmol), cloridreto de EDC (10 mg; 0,054 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (8 mg; 0,054 mmol) em 70 ul de DMF e 415 ul de CH₂Cl₂ foi esfriada para 0 °C. Após adição de N-metilmorfolino (6 ul; 0,054 mmol), a solução deixada se aquecer para a TA e se agitar durante 23 h.
- Seguinte a concentração sob pressão reduzida e diluição com água, a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e sal-

moura, secada por MgSO_4 , filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado em MeOH para proporcionar o composto do título (20 mg; 87 %) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,57 - 1,67 (m, 6H), 3,52 - 3,59 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 24,42, 25,54, 26,47, 43,27, 46,39, 56,15, 68,65, 111,13, 113,98, 119,14, 120,86, 123,21, 127,65, 129,45, 130,75, 131,54, 135,68, 148,14, 148,28, 149,88, 151,66, 156,75, 157,40, 165,65; HPLC (Método nº1): 3,65 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 510 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLOS 19 A 29

As seguintes amidas foram sintetizadas a partir do Exemplo 15 e aminas comercialmente disponíveis em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.



Exemplo nº	R	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min) Método nº1	H RMN
19	Pirrolidina	496	3,54	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,84-1,91 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,35 Hz, 2,63 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	R	Espec de Mas- sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
20	Morfolino	512	3,40 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,36-3,57 (m, 8H), 3,90 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 8,80 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)
21	NEt ₂	498	3,63 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,14 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 3,38-3,43 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 8,80 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)
22	N(Et) CH ₂ CH ₂ OH	514	3,38 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,15-1,26 (m, 3H), 3,43-3,56 (m, 4H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,84, 4,88 (s, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,50, 7,51 (s, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 8,11, 8,12 (s, 1H)

Exemplo nº	R	Espec de Mas- sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
23	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$	530	3,24 Método nº1	^1H RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$) δ 3,41 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,77 (dd, $J = 8,79$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,04 (s, 1H)
24	NH_2	442	3,37 Método nº1	^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,80 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)
25	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	513	2,72 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 2,25 (s, 6H), 2,46 (t, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,95 (dd, $J = 8,79$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	R	Espec de Mas- sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
26	NHBu	498	3,87 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H), 3,35-3,39 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,90 (br s, 1H), 6,95-7,03 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)
27	NH(CH ₂) ₂ - Ph-p-OH	562	3,66 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 2,63 (t, 2H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 6,96-7,00 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 8,78 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,92-7,97 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H)
28	NH(CH ₂) ₂ - Ph-p- SO ₂ NH ₂	625	3,42 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 2,83 (t, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,79 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,40 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,39 (s, 1H)

Exemplo nº	R	Espec de Mas- sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
29	NH(CH ₂) ₂ -4- piperdina- NBn	643	2,98 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,32 (br s, 3H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,95 (t, 2H), 2,87-2,91 (m, 2H), 3,37-3,41 (q, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 5H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

EXEMPLOS DE 30 A 75

Estas amidas foram preparadas como uma biblioteca usando o seguinte procedimeneto.

- As seguintes soluções foram sequencialmente adicionadas a um
- 5 cavidade de reação: ácido 2-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)acético (preparação descrita no Exemplo 15) (13,29 mg, 30 µmols) em 300 µl de DMF, HOBt (5,07 mg, 38 µmols) em 150 µL de DMF e 150 µL de DMF contendo EDC (7,19 mg, 38 µmols) e NEt(iPr)₂ (26,1 mg, 150 µmols). Após as soluções combinadas terem sido agitadas durante
- 10 10 min, 150 µL de DMF contendo a amina (38 µmols) a ser acilada foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante a noite em 65°C; sobre a qual, as reações foram esfriadas para a temperatura ambiente e transferidas para microtubos plásticos, usando DMF como um solvente de enxágüe. Para a purificação, as misturas de reação brutas foram injetadas diretamente
- 15 a partir dos microtubos plásticos em um LCMS preparativo que o CMS ativou no íon de massa desejado para coletar as frações apropriadas. Os detalhes da purificação vinculou a eluição gradiente usando 20 a 100 % solvente B de uma coluna em sílica Waters Sunfire 19 x 100 de 5 mícrons durante 10 min

com 5 min de controle.

Solvente A: 10/90 Acetonitrila/Água contendo 0,1 % TFA

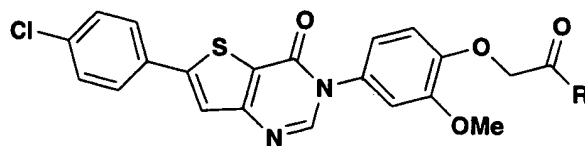
Solvente B: 90/10 Acetonitrila/Água contendo 0,1 % TFA

UV @ 220nm; MS @ ESI+

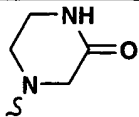
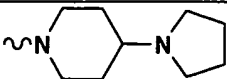
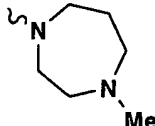
- 5 As frações foram secadas durante a noite, reconstituídas em 1 ml de DMF, e transferidas para microtubos plásticos tarados novos. Uma alíquota foi removida para análise por LCMS analítico, diluída com DMF para solubilidade. Os microtubos foram secados durante a noite e depois pesados. Os detalhes dos cromatogramas analíticos compreendidos de Purity foram avaliados pela eluição gradiente de uma coluna em sílica Waters Sunfire 4,6 x 50, 5 microns usando 0-100 % B durante 4 min, 1 min de controle, tempo de operação total 5 min monitorando UV @ 220 nm e MS @ ESI+

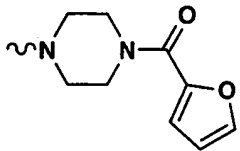
Solvente A: 10/90 Metanol/Água contendo 0,1 % TFA

Solvente B: 90/10 Metanol/Água contendo 0,1 % TFA



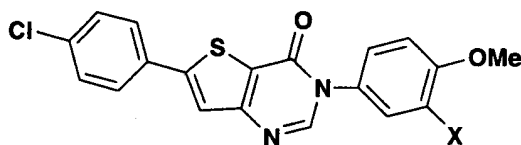
Exemplo nº	R	Espec de Massa M+	HPLC retenção (min)
30	NH-i-Pentila	512	4,03
31	NH(CH ₂) ₂ OH	486	3,43
32	NH-ciclopentila	510	3,95
33	N(Me)Et	484	3,61
34	NH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	528	3,63
35	NH-ciclopropila	482	3,66
36	Piperidina-4-OH	526	3,46
37	Piperidina-4-NMe ₂	553	3,01
38	Piperidina-4-Ph	586	4,12
39	Piperazina-4-Me	525	2,99
40	Piperazina-4-Ph	587	3,86
41	Piperazina-4-Ph-p-MeO	617	3,53
42	Piperazina-4-CH ₂ Ph	601	3,22

Exemplo nº	R	Espec de Massa M+	HPLC retenção (min)
43	NH(CH ₂) ₂ Pirrolidina	539	3,05
44	NHCH ₂ -2-THF	576	3,72
45	NH(CH ₂) ₂ Morfolina	555	3,04
46	NH CH ₂ Ph	532	3,96
47	NH(CH ₂) ₂ Ph	546	4,04
48	NH(CH ₂) ₃ Ph	560	4,11
49	NH-CH ₂ Ph-p-Cl	566	4,1
50	NH(CH ₂) ₂ OPh	562	4,01
51	N(Me) CH ₂ Ph	546	3,94
52	NHCH ₂ -2-tiofeno	538	3,87
53	NH(CH ₂) ₂ Ph-p-OMe	576	4,01
54	NH(CH ₂) ₂ OEt	514	3,72
55	NH-sec-Bu	498	3,89
56	NH(CH ₂) ₂ O-i-Pr	528	3,86
57	NH(CH ₂) ₃ NMe ₂	527	3,01
58		525	3,35
59	NH(CH ₂)CONH ₂	498	3,36
60	NHCH ₂ ciclopropila	496	3,81
61	NH-ciclobutila	496	3,84
62	NH(CH ₂) ₃ -N-pirrolidona	567	3,56
63	Piperidina-4-Me	524	3,93
64	Morfolina-3,5-Me ₂	540	3,90
65		579	3,03
66		539	3,00
67	NH(CH ₂) ₃ -N-morfolina	569	3,02
68	NHCH ₂ Ph-m-CF ₃	600	4,09

Exemplo nº	R	Espec de Massa M+	HPLC retenção (min)
69	NH CH ₂ Ph-p-SO ₂ NH ₂	611	3,48
70	NMe(CH ₂) ₂ Ph	560	3,99
71		605	3,57
72	NHPh-p-NMe ₂	561	3,17
72	cis-NHciclopropil-2-Ph	558	4,04
74	NH(CH ₂) ₂ -2-pirolidina-NMe	553	3,06
75	Piperazina-4-CH(Ph) ₂	677	3,50

EXEMPLOS DE 76 A 81

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, os Exemplos de 76 a 81 foram preparados a partir do 4-nitroanisol apropriadamente substituído.

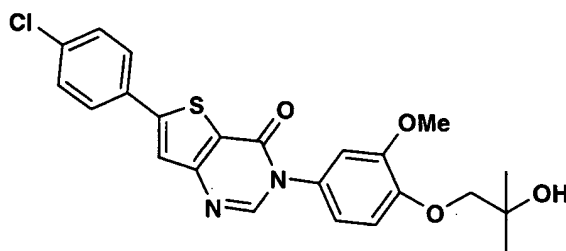


Exem- plo nº	X	Espec de Massa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
76	OMe	399	3,63 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,89 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,9 - 7,0 (m, 3H), 7,43 (d, 2H, J _{AB} = 8,7Hz), 7,51 (s, 1H), 7,63 (d, 2H, J _{AB} = 8,7Hz), 8,12 (s, 1H)
77	H	369	3,78 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,88 (s, 3H), 7,05 (d, 2H, J _{AB} = 8,8Hz), 7,35 (d, 2H, J _{AB} = 8,8Hz), 7,44 (d, 2H, J _{AB} = 8,8Hz), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,8Hz), 8,13 (s, 1H)

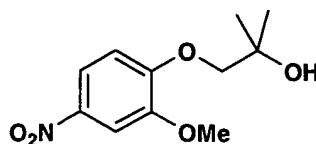
Exem- plo nº	X	Espec de Massa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
78	OH	385	3,52 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 3,93 (s, 3H), 6,85 - 6,95 (m, 3H), 7,38 (d, 2H, $J_{AB} = 8,8\text{Hz}$), 7,46 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, $J_{AB} = 8,8\text{Hz}$), 8,06 (s, 1H)
79	Cl	403	3,96 Método nº1	^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3H), 7,32 (br s, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,93-7,98 (m, 3H), 8,41 (s, 1H)
80	CN	394	3,61 Método nº1	^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,99 (s, 3H), 7,43 (d, $J = 8,78\text{ Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J = 8,35\text{ Hz}$, 2H), 7,88-7,94 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,64\text{ Hz}$, 1H), 8,44 (s, 1H)
81	Me	383	3,96 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 2,28 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,95 (d, $J = 7,91\text{ Hz}$, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,35\text{ Hz}$, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,79\text{ Hz}$, 2H), 8,12 (s, 1H)

Exemplo 82

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



Parte A. 1-(2-Metóxi-4-nitrofenóxi)-2-metilpropan-2-ol



5

Uma bomba de aço, adaptada com um par térmico interno, calibrador de pressão e válvula de liberação de segurança ajustada em 3000

psi, com ~55 mL de capacidade foi carregada com o sal de potássio de 2-metóxi-4-nitrofenol (6 g, 29 mmols), NaH_2PO_4 (3,3 g, 27,7 mmols), óxido de isobutileno (2,8 g, 35 mmols) e 30 ml de 15 % $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$. A bomba lacrada foi aquecida em 170°C durante três h. Seguinte ao esfriamento, a HPLC re-

5 velou que todo o fenol de partida foi convertido no produto. A solução bifásica foi concentrada usando um evaporador rotativo antes de ser dividido entre CH_2Cl_2 e H_2O . A fase aquosa foi extraída 3x com CH_2Cl_2 ; as frações de CH_2Cl_2 combinadas foram lavadas 3x com $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ aq e mais uma vez com H_2O . Após secagem por Na_2SO_4 , a concentração sob vácuo produ-

10 ziu 6,9 g do produto desejado como um sólido cor castanha amarelada.

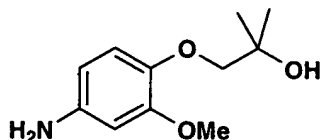
(Tampão com NaH_2PO_4 é essencial para prevenir a reversão do produto em fenol de partida quando o pH aumenta durante a reação. Observar ainda para reações em pequena escala, as temperaturas maiores do que 180°C devem ser evitadas para minimizar a probabilidade de decomposição

15 explosiva visto que o sal de potássio de 2-cloro-4-nitrofenol rapidamente se decompõe em $\sim 210^\circ\text{C}$ produzindo produtos gasosos).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,42 (s, 6H), 2,5 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2$ Hz e 9 Hz, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 26,02, 56,18, 70,00, 77,42, 106,77, 111,74, 117,56,

20 141,73, 149,37, 153,95; HPLC (Método nº1): 3,26 min tempo de retenção (99 % API); LCMS (ES): m/z 242,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Parte B. 1-(4-Amino-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ol

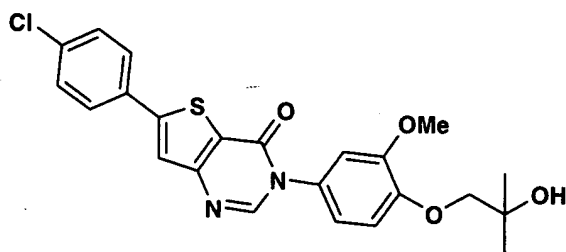


Uma suspensão agitada de EtOH (320 ml) contendo 1-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)-2-metilpropan-2-ol Parte A (13,6 g, 56,4 mmols) e 10 % Pd/C

25 (0,25 g) foi hidrogenada sob 0,41 MPa (60 psi) de H_2 durante 6 h. A análise por HPLC não revelou nenhum éter nitro catecol remanescente. A suspensão negra resultante foi filtrada através de um papel de filtro de fibra de vidro sob uma manta de gás de N_2 . A solução colorida vinho transparente resultante foi imediatamente concentrada usando um evaporador rotativo sob vá-

cuo para produzir 12,4 do produto desejado como um óleo laranja escuro que foi usado sem mais purificação. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,29 (s, 6H), 3,40, (br s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,20 (dd, $J = 8,35$ Hz, 2,64 Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 2,64$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 25,90, 55,67, 70,02, 80,30, 100,76, 106,81, 118,27, 141,55, 141,93, 150,99; HPLC (Método nº1): 0,88 min tempo de retenção; LCMS (ES): m/z 212,1 $[\text{M} + \text{H}]$.

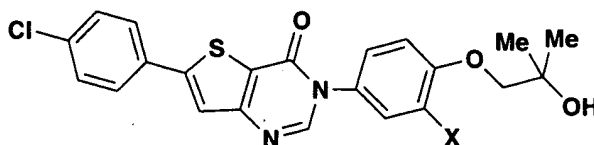
Parte C.



Conversão de 1-(2-metóxi-4-aminofenóxi)-2-metilpropan-2-ol no composto do título foi alcançado pelos procedimentos descritos no Exemplo 1. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,38 (s, 6H), 2,74, (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,93 (dd, $J = 8,25$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,14 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 26,02, 56,11, 70,08, 78,05, 111,19, 114,49, 119,20, 120,82, 123,19, 127,61, 129,43, 130,46, 131,50, 135,66, 148,16, 149,35, 150,30, 151,64, 155,77, 157,34; HPLC (Método nº1): 4,29 min tempo de retenção, (99 % API); LCMS (ES): m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]$.

EXEMPLOS DE 83 A 88

Estes compostos foram preparados analogamente ao Exemplo 82.

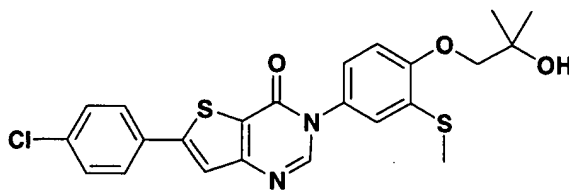


Exem- plo nº	X	Es- pec de Mas- sa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentário Sintético
83	F	4,45	6,37 Método nº6	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,39 (s, 6H), 3,92 (s, 2H), 6,93 (ABq, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (ABq, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,44 (ABq, J = 8 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (ABq, J = 8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H)	ArNH_2 atra- vés da dire- triz C
84	Me	441	7,03 Método nº6	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,40 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,44 (ABq, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (ABq, J = 8,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)	ArNH_2 atra- vés da dire- triz C
85	Cl	461	7,04 Método nº6	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,41 (s, 6H), 2,05 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (ABq, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (ABq, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H)	ArNH_2 atra- vés da dire- triz C
86	H	427	6,22 Método nº6	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,38 (s, 6H), 2,24 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 7,07 (ABq, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (ABq, J = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (ABq, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (ABq, J = 8,3 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)	ArNH_2 atra- vés da dire- triz C

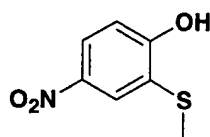
Exem- plo nº	X	Es- pec de Mas- sa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentário Sintético
87	Et	455	7,59 Método nº6	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,40 (s, 6H), 2,2 (s, 1H), 2,74 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,95 (ABq, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,44 (ABq, J = 7,9 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (ABq, J = 7,9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)	ArNH ₂ atra- vés da dire- triz C
88	CN	452	5,64 Método nº6	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,32 (s, 6H), 3,89 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (ABq, J = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 2,2 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7. (ABq, J = 8,2 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H)	ArNH ₂ atra- vés da dire- triz B usan- do 1-cloro- 2-metil-2- propanol

EXEMPLO 89

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-(metiltio)fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



Parte A. 2-(Metiltio)-4-nitrofenol

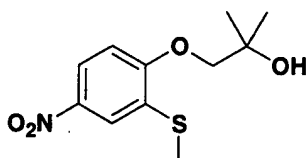


5

A uma solução agitada em 4°C de NaSMe (710 mg, 10,1 mmols) em H₂O (20 ml) foi sequencialmente adicionado pó de Cu (30 mg, mmol)

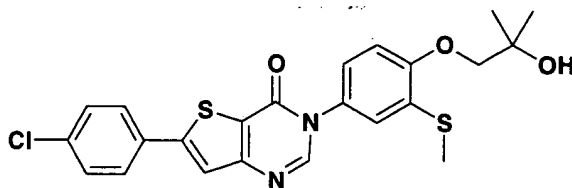
seguido pela solução aq de sal de 2-hidróxi-4-nitrobenzeno diazônio BF_4 (298 mg, 1,8 mmol) que foi preparado como descrito por Can J Chem, 1972, 50, 2025 - 2030). Após agitação durante 30 min, a reação foi aquecida para 20°C e agitada um adicional de 2 h antes da filtragem. O filtrado foi ajustado para o pH 5 com 1N HCl antes da extração 3x com EtOAc. Após secagem por Na_2SO_4 e concentração, o sólido preto foi purificado por cromatografia em sílica-gel usando de 20 a 30 % EtOAc/hexanos para eluir (190 mg) como um sólido preto.

Parte B. 2-Metil-1-(2-(metiltio)-4-nitrofenóxi)propan-2-ol



Uma solução de 4-nitro-2-metiltio-1-fenol (60 mg, 0,32 mmol), óxido de isobutileno (0,44 ml, 4,9 mmols) e K_2CO_3 (134 mg, 0,97 mmol) em 10 % $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (3 ml) foi aquecida por microondas para 125°C durante 1 h. Após esfriamento e diluição com H_2O , a mistura foi extraída 3x com EtOAc. Após secagem da fração orgânica combinada por Na_2SO_4 e concentração, o resíduo foi cromatografado em sílica-gel usando de 30 a 50 % EtOAc/hexanos para eluir o produto de éter nitro arílico (70 mg).

Parte C.

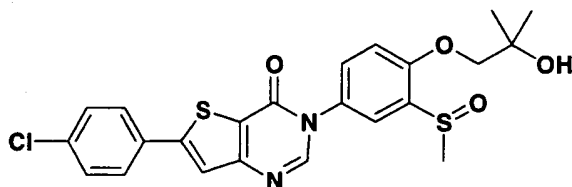


O produto acima da Parte B em MeOH (10 ml) contendo 10 % Pd/C (20 mg) foi agitado sob 60 psi H_2 durante h. Assim que a confirmação da redução completa foi fornecida pela análise de LCMS, a reação foi filtrada. Após concentração, o resíduo junto da formamidina do Exemplo 1 Parte C (119 mg, 0,36 mmol) e fenol (0,5g) foi aquecido para 130°C durante 30 min. Após esfriamento e diluição com MeOH, o sólido resultante foi coletado por filtração. A oxidação parcial ao sulfóxido correspondente ocorreu durante a concentração em 50°C das frações coletadas no curso da purificação final

por HPLC prep usando um gradiente de MeOH aq contendo 0,1 % TFA. Após repetição da separação cromatográfica, sulfeto e sulfóxido puros foram obtidos se as frações fossem concentradas em < 20°C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 141 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,45 (ABq, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (ABq, J = 8,3 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H); HPLC (Método nº6): 6,83 min; LCMS m/z: 473 (M + H).

EXEMPLO 90

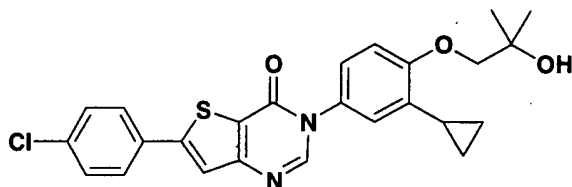
6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-(metilsulfinil)-fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



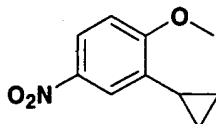
Preparação e isolamento descrito no Exemplo 89. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 9,0, 1H), 3,96 (d, J = 9,0, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); HPLC (Método nº6): 4,9 min; LCMS m/z: 489 (M + H).

EXEMPLO 91

6-(4-Clorofenil)-3-(3-ciclopropil-4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



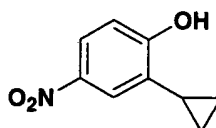
Parte A. 2-Ciclopropil-1-metóxi-4-nitrobenzeno



A uma solução 9-BBN/THF 0,5M (26,0 ml, 13,0 mmols) foi adicionado brometo de propargila (0,71 ml, 6,37 mmols, 80 % em tolueno) e a mistura foi aquecida em 65°C durante 5 h. Após esfriamento para 20°C, uma solução anteriormente desgaseificada de NaOH (749 mg, 18,7 mmols) em

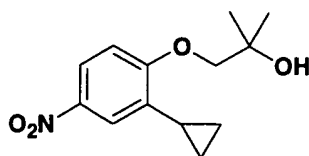
água (6,3 ml) foi adicionada e a agitação continuou durante 1,5 h. A mistura foi transferida para um segundo frasco contendo 2-bromo-4-nitroanisol (1,29 g, 5,45 mmols) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (187 mg, 0,16 mmol) em THF (8,0 mL). Após aquecimento em 60°C durante 14 h, a mistura de reação
 5 foi extinta com água (15 ml) e extraída com éter (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 2M NaOH (3 x 20 ml) e água (3 x 20 ml), secados (Na_2SO_4) e concentrados. A purificação por duas cromatografias de coluna consecutivas (SiO_2 , 1ª eluição com 9/1 hexanos/EtOAc, 2ª eluição com 7/3 hexanos/ CH_2Cl_2) permitiu isolar o composto do título (113
 10 mg, 11 % de rendimento) como um óleo amarelado: LCMS (ES) m/z 194 (M + H).

Parte B. 2-Ciclopropil-4-nitrofenol



A uma solução do composto da Parte A (113 mg, 0,59 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionado complexo de boro trifluoreto-dimetil sulfeto
 15 (0,37 ml, 3,52 mmols) e a mistura foi agitada em 20°C durante 7,5 h. Após adição de MeOH (6,0 ml), a mistura foi agitada durante 20 min e evaporada *in vacuo*. Cromatografia (SiO_2 230-400 malha, 4/1 hexanos/EtOAc) do resíduo forneceu o composto do título (44,3 mg, 42 % de rendimento) como um sólido avermelhado: LCMS (ES) m/z 180 (M + H).

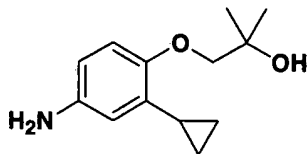
20 Parte C. 1-(2-Ciclopropil-4-nitrofenóxi)-2-metilpropan-2-ol



Uma mistura do composto da Parte B (84,0 mg, 0,47 mmol), carbonato de potássio (195 mg, 1,41 mmol), CH_3CN (4,0 mL), água (0,4 mL) e óxido de isobutileno (0,26 ml, 2,84 mmols) foi aquecida em 130°C durante 3 h em um reator de microondas. A mistura final foi evaporada e, o resíduo
 25 foi dividido entre EtOAc (50 ml) e água (8,0 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (8,0 mL), secada (Na_2SO_4) e concentrada. Cromatografia

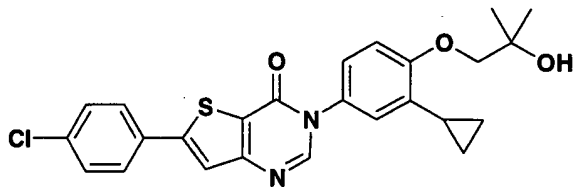
(SiO₂ 230-400 malha, 7/3 a 3/2 hexanos/EtOAc) do fornecido bruto o composto do título (73,0 mg, 62 % de rendimento) como um sólido branco: LCMS (ES) m/z 252 (M + H).

Parte D. 1-(4-Amino-2-ciclopropilfenóxi)-2-metilpropan-2-ol



5 A uma solução do composto da Parte C (43,5 mg, 0,17 mmol) em EtOAc (2,5 ml) foi adicionado 5 % Pd-C (9,0 mg) e a suspensão foi hidrogenada (1 atm.) durante 40 min. A suspensão foi filtrada através de celite e a torta do filtro foi enxaguada com MeOH (20 ml). Os filtrados combinados foram evaporados para produzir o composto do título (38,0 mg, quant., mas
10 contém 6 % de seu derivado de n-propila) como um óleo incolor: LCMS (ES) m/z 222 (M + H).

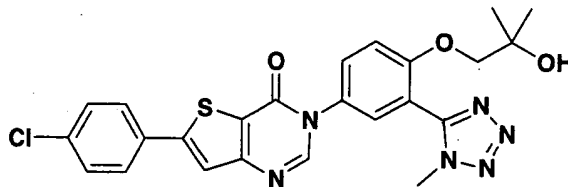
Parte E.



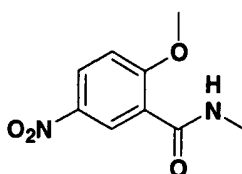
O produto da Parte D (62,2 mg, 0,27 mmol) e a formamidina descrita na Parte C do Exemplo 1 (185 mg, 0,57 mmol) foram misturados
15 com fenol (430 mg) e aquecidos em 130°C durante 35 min. Após esfriamento para 20°C, a mistura foi dissolvida em éter (8,0 ml) e deixada descansar durante 1 h. A solução etérea foi decantada e o sólido formado foi cristalizado a partir de CH₂Cl₂/éter para proporcionar o composto desejado (65,0 mg, 50 % de rendimento, contém 5 % de seu derivado de n-propila) como um
20 sólido esbranquiçado: ¹H RMN δ (CD₂Cl₂, ppm) 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,98 (m, 2H), 0,67 (m, 2H); HPLC (Método nº6): 8,18 min; LCMS (ES): m/z 467 (M + H).

25 EXEMPLO 92

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

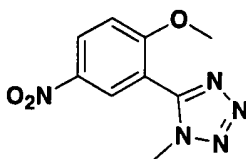


Parte A. 2-Metóxi-N-metil-5-nitrobenzamida



A uma solução de 2-metóxi-5-nitrobenzoato de metila (389 mg, 1,84 mmol) em THF (3,0 ml) foi adicionado 33 % MeNH₂/Solução de EtOH (2,0 ml, 16,0 mmols) e a mistura foi agitada em 20°C durante a noite. A solução foi evaporada e o resíduo foi cromatografado (SiO₂ 230-400 malha) eluindo com 7:3 hexanos/EtOAc para remover os derivados de 2-(metilamino)-5-nitrobenzoato. Outra eluição com EtOAc forneceu o composto do título (268,5 mg, 70 % de rendimento) como um sólido amarelado: LCMS (ES) m/z 211 (M + H).

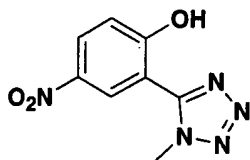
Parte B. 5-(2-Metóxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-tetrazol



A uma solução do composto da Parte A (268,5 mg, 1,28 mmol), Ph₃P (370 mg, 1,41 mmol) e azidotrimetilsilano (0,19 ml, 1,44) em THF (12,6 ml) foi adicionado dietilazodicarboxilato (0,23 ml, 1,42 mmol) e a mistura foi agitada em 20°C durante 15,5 h. Quantidades adicionais de PPh₃ (370 mg), TMSN₃ (0,19 ml) e DEAD (0,23 mL) foram adicionadas e a mistura foi aquecida em 50°C durante 14 h. Uma terceira porção de cada PPh₃ (370 mg), TMSN₃ (0,19 ml) e DEAD (0,23 ml) foi adicionada e o aquecimento em 50°C continuou durante 15 h. A maioria do solvente foi removido mediante sopro de nitrogênio na mistura de reação. O resíduo foi cromatografado (SiO₂ 230-400 malha, 1/1 a 7/3 hexanos/EtOAc) para fornecer o tetrazol desejado con-

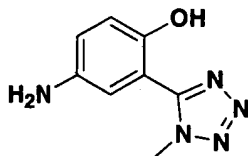
taminado com Ph_3PO . Purificação por cromatografia (SiO_2 230-400 malha, 9/1 a 4/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$) forneceu o composto do título (150,8 mg, 50 % de rendimento) como um sólido amarelado: LCMS (ES) m/z 236 ($M + H$).

Parte C. 2-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-4-nitrofenol



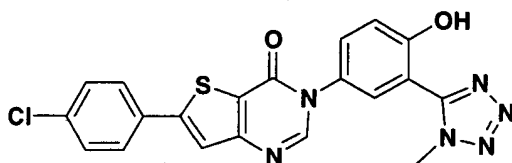
- 5 A uma solução do composto da Parte A (150,8 mg, 0,64 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionado complexo de boro trifluoreto-dimetil sulfeto (0,41 ml, 3,90 mmol) e a mistura foi agitada em 20°C durante 28 h. Após adição de MeOH (6,0 ml), a mistura foi agitada durante 1 h e evaporada *in vacuo*. A cromatografia (SiO_2 230-400 malha, 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$) do resíduo
- 10 forneceu o composto do título (135 mg, 96 % de rendimento) como um sólido avermelhado: LCMS (ES) m/z 222 ($M + H$).

Parte D. 4-Amino-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenol



- A uma solução do composto da Parte C (64,0 mg, 0,29 mmol) em EtOAc (5,0 ml) e MeOH (0,3 ml) foi adicionado 5 % Pd-C (15,0 mg) e a
- 15 suspensão foi hidrogenada (1 atm.) durante 4,5 h. A suspensão foi filtrada através de celite e o a torta do filtro foi enxaguada com MeOH (20 ml). Os filtrados combinados foram evaporados para fornecer o composto do título (52,2 mg, 93 % de rendimento) como um óleo avermelhado: MS (eletropulverização, + íons) m/z 192 ($M + H$).

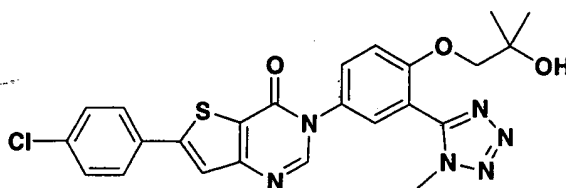
- 20 Parte E. 6-(4-Clorofenil)-3-(4-hidróxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



O produto da Parte D (52,2 mg, 0,27 mmol) e a formamidina descrita na Parte C do Exemplo 1 (175 mg, 0,54 mmol) foram misturados

com fenol (295 mg) e aquecida em 125°C durante 46 min. Após esfriamento para 20°C, a mistura foi dissolvida em éter (8,0 ml) e deixada descansar durante 1 h. A solução etérea foi decantada e o sólido formado foi cristalizado a partir de CH₂Cl₂/éter para proporcionar o composto do título (64,5 mg, 55 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado: MS (eletropulverização + íons) m/z 437 (M + H).

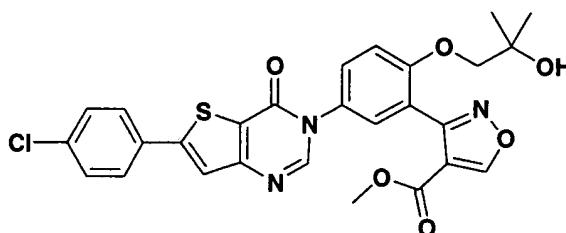
Parte F.



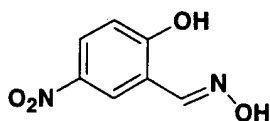
Uma mistura do produto da Parte E (30,3 mg, 0,07 mmol), K₂CO₃ (11,0 mg, 0,08 mmol), CH₃CN (2,0 ml), água (0,2 ml) e óxido e isobutileno (45 µl, 0,51 mmol) foi aquecida em 125°C durante 2,5 h em um reator de microondas. A mistura final foi diluída com CH₂Cl₂ (40 ml) e lavada com água (5,0 mL). A lavagem aquosa foi outra vez extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) e, os extratos orgânicos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados. A cromatografia (SiO₂ 230-400 malha, 1/4 a 1/9 CH₂Cl₂/EtOAc) do não refinado forneceu o composto do título (17,0 mg, 48 % de rendimento) como um sólido amarelado: ¹H RMN δ (CD₂Cl₂ + CD₃OD gotas, 35°C, ppm) 8,23 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); HPLC (Método nº6): 6,85 min; LCMS (ES): m/z 509 (M + H).

EXEMPLO 93

3-(5-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato de metila

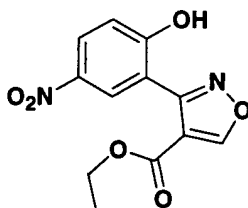


Parte A. 2-Hidróxi-5-nitrobenzaldeído oxima



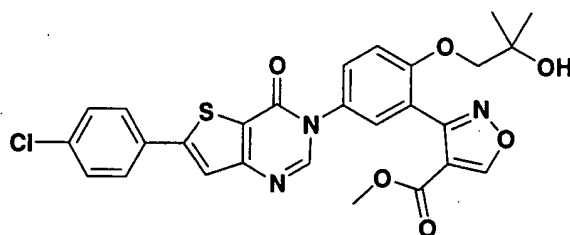
A uma solução de 2-hidróxi-5-nitrobenzaldeído (2,10 g, 12,6 mmols) em piridina (31,0 ml) e EtOH (5,0 ml) foi adicionado cloridreto de hidroxilamina (1,75 g, 25,2 mmol). Após agitação em 20°C durante 10 h, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (125 ml) e lavada com água (4 x 70 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo foi triturado com EtOH e filtrado. O sólido resultante foi enxaguado com éter e secado sob vácuo para obter o composto do título (1,86 g, 81 % de rendimento) como um sólido amarelado: MS (eletropulverização, + íons) m/z 183 (M + H).

10 Parte B. 3-(2-hidróxi-5-nitrofenil)isoxazol-4-carboxilato de etila



A uma solução do composto da Parte A (365 mg, 1,96 mmol) e piridina (35 µl, 0,43 mmol) em 1,2-DCE (6,0 ml) foi adicionado N-clorossuccinimida (296 mg, 2,17 mmols) em porções durante 15 min. Depois que a adição estava completa, a mistura foi agitada em 20°C durante 25 min e em 50°C durante 20 min. Uma quantidade adicional de NCS (150 mg, 1,10 mmol) foi adicionada e o aquecimento a 50°C continuou durante 20 min. Neste momento, (dimetilamino)acrilato de etila (0,56 ml, 3,91 mmols) foi adicionado seguido pela adição de uma solução de Et₃N (0,30 ml, 2,15 mmol) em 1,2-DCE (3,0 ml) durante um período de 40 min. A agitação depois continuou em 50°C durante 1,5 h e em 20°C durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml) e lavada com 0,5 M KH₂PO (30 ml) e salmoura (30 ml). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e concentrada. O não refinado foi purificado por duas cromatografias consecutivas (SiO₂ 230-400 malha, 1º eluente: 7:3 hexanos/EtOAc, 2º eluente: 95/5 CH₂Cl₂/éter) para proporcionar o composto do título (134,6 mg, 25 % de rendimento) como um sólido amarelado: MS (eletropulverização, + íons) m/z 279 (M + H).

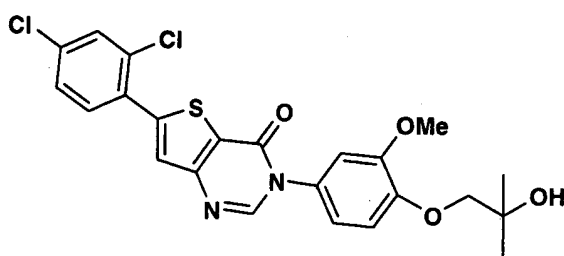
Parte C.



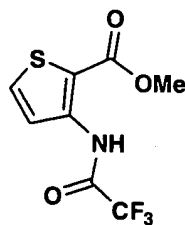
- Procedimentos similares como descrito nas Partes D, E e F do Exemplo 92 foram empregados para converter o produto da Parte B no ácido carboxílico correspondente do composto do título. O tratamento deste ácido com 3M HCl/CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc (preparado pela adição de AcCl em uma solução 3:2 de CH₂Cl₂/MeOH em 0°C e depois agitação em 20°C durante 30 min) produziu o composto de éster metílico desejado. ¹H RMN δ (CD₂Cl₂ + CD₃OD gotas, ppm) 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H); HPLC (Método nº6): 7,63 min; LCMS (ES): 552 (M + H).

EXEMPLO 94

1-(4-(6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metil-2-propanol



Parte A. 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)tiofeno-2-carboxilato de metila

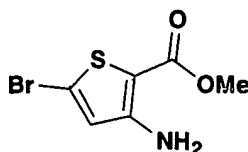


- A uma solução em 0°C de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metila (10 g, 64 mmols) e piridina (6,2 ml, 76 mmols) em MeCN (130 ml) foi adicionado, por gotejamento em uma tal taxa de modo a manter a temperatura interna abaixo de 7°C, TFAA (12 ml, 83 mmols). Após agitação durante 5 min, a reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 30

min nesta temperatura, a reação foi despejada em água gelada (1,5 L). A mistura foi agitada durante 40 min. O sólido foi coletado por filtração, enxaguado com água (2 x 50 ml), e parcialmente secado no filtro. O resíduo foi co-evaporado três vezes com EtOH (porções de 200 ml) para fornecer 3-

5 (trifluoroacetilamino)-2-tiofenocarboxilato de metila como um sólido amarelo (15 g, 96 %).

Parte B. 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metila



A uma solução agitada de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (6,2 ml, 3,2 mmols) em THF (100 ml) em um banho de gelo seco- $i\text{-PrOH}$ foi adicionado, por gotejamento,

10 $n\text{-butil-lítio}$ (2,5 N em hexanos, 17 ml, 43 mmols). Após 5 min, a mistura foi colocada em um banho de água gelada. Após um adicional de 5 min, a mistura foi esfriada em um banho de gelo seco- $i\text{-PrOH}$. A esta solução agitada foi adicionado, por gotejamento durante 2 min, uma solução do 3-

(trifluoroacetilamino)-2-tiofenocarboxilato de metila (3,5 g, 14 mmols) em

15 THF (15 ml). Após 5 min, 1,2-dibromoetano (4 ml) foi adicionado de uma vez. Após 5 min, MeOH (3,5 ml) e NaHCO_3 saturado (150 ml) contendo tiosulfato de sódio (5 g) foram sequencialmente adicionados. A mistura foi removida do banho gelado e deixada se aquecer para a temperatura ambiente sobre o qual EtOAc (250 ml) foi adicionado. Após a divisão, a camada aquo-

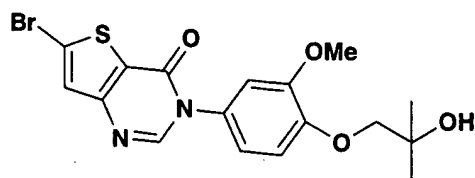
20 sa foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As três camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 ml), secadas (MgSO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em Celite® 545 e cromatografado (12 g sílica-gel, 10 % EtOAc-hexanos a 25 % EtOAc/hexanos, 50 ml/min). As frações contendo o produto foram combinadas e recromatografadas (12 g

25 sílica-gel, 10 % EtOAc -hexanos, 50 ml/min) para fornecer 5-bromo-3-(trifluoroacetilamino)-2-tiofenocarboxilato de metila como um sólido amarelo claro 0,98 g (21 %).

5-Bromo-3-(trifluoroacetilamino)-2-tiofenocarboxilato de metila (2,0 g, 6,2 mmols) foi agitado em 120 ml de 0,25 N K_2CO_3 em 7:3 Me-

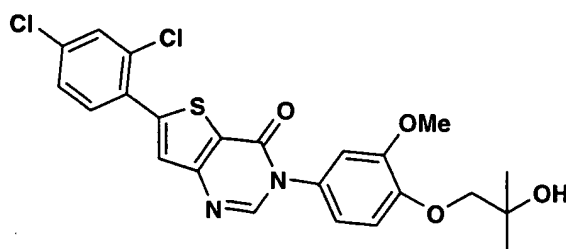
OH/água. Após 2,5 h, a massa do MeOH foi removida *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre salmoura (75 ml) e CH₂Cl₂ (100 ml). A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para fornecer 5-bromo-3-amino-2-tiofenocarboxilato de metila como um sólido amarelo (1,4 g, 100 %).

5 Parte C.



Uma solução de 5-bromo-3-amino-2-tiofenocarboxilato de etila (1,0 g, 4,2 mmols) e dimetilformamida dimetilacetal (1,1 ml, 8,5 mmols) em EtOH (30 ml) foi aquecida em refluxo durante 50 min. Após o esfriamento, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi co-evaporado com tolueno (2 x 20 ml) para produzir 5-bromo-3-(((dimetilamino)metileno)amino)-2-tiofenocarboxilato de metila. O resíduo e 1-((4-amino-2-metóxi)fenóxi)-2-metil-2-propanol (0,90 mg, 4,2 mmols) (descritos na Parte B do Exemplo 82) foram misturados com fenol (4 g) antes do aquecimento em 130°C durante 40 min. Após o esfriamento, a mistura foi cromatografada (120 g sílica, CH₂Cl₂ a 50 % EtOAc- CH₂Cl₂) para fornecer 1-(4-(6-bromo-4-oxo-tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metil-2-propanol como um sólido castanho (1,2 g, 67 %).

Parte D.

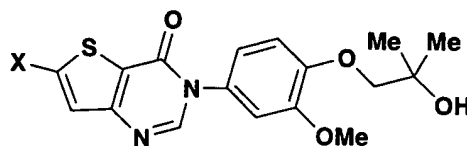


Uma mistura de 1-(4-(6-bromo-4-oxo-tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metil-2-propanol (50 mg, 0,12 mmol), ácido 2,4-diclorobenzenoborônico (21 mg, 0,18 mmol), Na₂CO₃ (31 mg, 0,29 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (10 mg, 0,0088 mmol), dioxano desgasificado por N₂ (1 ml) e água desgaseificada por N₂ (0,5 ml) foi aquecida em um banho de 110°C durante 30 min. A mistura, após esfriamento, foi despejada em

NaHCO₃ meio saturado (3 ml). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (4 g sílica, CH₂Cl₂ a 50 % EtOAc-CH₂Cl₂) para fornecer 1-(4-(6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metil-2-propanol como um sólido esbranquiçado (41 mg, 71 %). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 6,84-6,96 (m, 3 H), 3,81 (s, 5 H), 1,30 (s, 6H); HPLC (Método nº7) 4,2 min; LCMS (ES) m/z 491 (M + H).

EXEMPLOS DE 95 A 103

Os seguintes compostos foram preparados a partir de 1-(4-(6-bromo-4-oxo-tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metil-2-propanol usando os procedimentos similares àqueles descritos no Exemplo 94 Parte E. Os tempos de reação variaram de 20 min a 17 h e as temperaturas variaram da temperatura ambiente a 100°C. Em alguns casos, um excesso maior (até 3 equivalentes) do ácido borônico apropriado foi usado. A trituração dos produtos cromatografados com metanol foi usada para remover os traços de 1-(4-oxo-tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metil-2-propanol. Para a cromatografia, as misturas de MeOH/CH₂Cl₂, EtOAc/CH₂Cl₂ ou EtOAc/hexanos foram usados como os solventes.



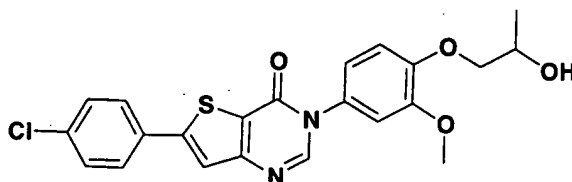
Exemplo nº	X	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
95	4-Cl-2-Me-Ph	471	4,1 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,16 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,28-7,34 (m, 3 H), 7,01-7,04 (m, 1 H), 6,92-6,97 (m, 2 H), 3,89 (s, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 1,38 (s, 6 H)

Exemplo nº	X	Espec de Massa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN
96	3,4-Me ₂ - Ph	451	4,2 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,06 (s, 1 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,15-7,17 (m, 1 H), 6,84-6,96 (m, 3 H), 3,82 (s, 5 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 6 H)
97	4-MeO-Ph	453	3,8 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,04 (s, 1 H), 7,58-7,60 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 6,83-6,95 (m, 5 H), 3,80 (s, 5 H), 3,79 (s, 3 H), 2,50 (br s, 1 H), 1,29 (s, 6 H)
98	4-Et-Ph	451	4,2 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,06 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,22-7,60 (Ar A ₂ B ₂ , 4 H), 6,84-6,96 (m, 3 H), 3,82 (s, 5 H), 2,64 (q, J = 8 Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H), 1,21 (t, J = 8 Hz)
99	4-CF ₃ -Ph	491	4,0 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,09 (s, 1 H), 7,66-7,79 (Ar A ₂ B ₂ , 4 H), 7,57 (s, 1 H), 6,95-6,97 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 3,82 (s, 5 H), 1,31 (s, 6 H)
100	4-CN-Ph	448	3,5 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,19 (s 1 H), 7,78-7,87 (Ar A ₂ B ₂ , 4 H), 7,68 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,94-6,98 (m, 2 H), 3,91 (s, 5 H), 1,40 (s, 6 H)
101	3-CN-Ph	448	3,5 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8,09 (s, 1 H), 7,93 (t, J = 1 Hz, 1 H), 7,87-7,89 (m, 1 H), 7,64-7,66 (m, 1 H), 7,52-7,54 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 3,82 (s, 5 H), 2,51 (br s, 1 H), 1,31 (s, 6H)

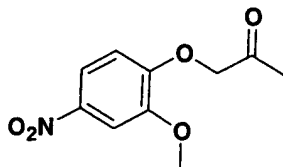
Exemplo nº	X	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
102	4-NH ₂ -Ph	438	2,9 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 6,91-7,0 (m, 3 H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3,88 (s, 5 H), 1,37 (s, 6 H)
103	4-NMe ₂ -Ph	466	3,8 Método nº7	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,03 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 6,84-6,96 (m, 3 H), 6,70 (m, 2 H), 3,81 (s, 5 H), 2,98 (s, 6 H), 1,30 (s, 6 H)

EXEMPLO 104

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidroxipropóxi)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



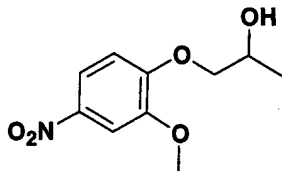
Parte A. 1-(2-Metóxi-4-nitrofenóxi)propan-2-ona



- 5 Uma mistura do sal de potássio de 4-nitroguaiacol (2,00 g, 9,65 mmols) e cloroacetona (1,15 ml, 14,5 mmols) em 20 ml de DMF foi aquecida em 80 °C durante 3 h. A suspensão foi esfriada para a TA e diluída com água. Um precipitado se formou o qual foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para proporcionar o composto do título (1,63 g) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,29 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,79 Hz, 2,20 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26,37, 56,33, 73,62, 107,11, 111,88, 117,36, 142,33, 149,23, 152,49, 203,40; HPLC (Método nº1): 1,98 min, (100
- 10

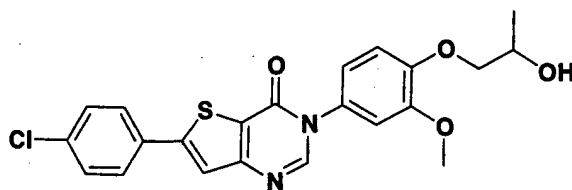
%); LCMS (ES): m/z 226 $[M + H]^+$.

Parte B. 1-(2-Metóxi-4-nitrofenóxi)propan-2-ol



A uma mistura de 1-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)propan-2-ona (300 mg, 1,33 mmol) em 1,3 ml de MeOH e 1,3 ml de H₂O em TA foi adicionada
 5 uma solução de NaBH₄ (53 mg, 1,40 mmol) em 0,5 ml de H₂O por gotejamento durante 5 min. A suspensão foi agitada em TA durante 1 h e diluída com 0,2 ml de HOAc seguido por 2 ml de H₂O. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e secado sob vácuo para proporcionar o composto do título (270 mg) como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 2,68, (s, 1H), 3,87 - 3,92 (m, 4H), 4,03 - 4,05 (m, 1H), 4,23 - 4,29 (m,
 10 1H), 6,89 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,80 Hz, 2,75 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 18,66, 56,19, 65,90, 74,84, 106,73, 111,66, 117,60, 141,79, 149,21, 153,62; HPLC (Método nº 1) 2,29 min tempo de retenção, (100 %); LCMS (ES): m/z 228 $[M + H]^+$.

15 Parte C. 6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidroxipropóxi)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

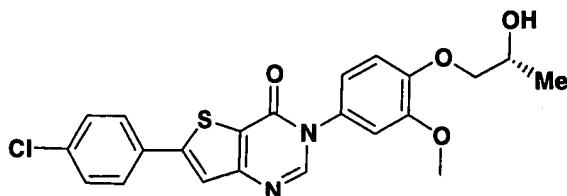


1-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)propan-2-ol foi convertido no composto do título em uma maneira similar como anteriormente descrito no Exemplo 1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,16 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 3,77-3,82, (m, 4H), 3,88-
 20 3,91 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,89 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,79 Hz, 1,64 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,03, 55,58, 64,21, 73,88, 111,63, 112,68, 119,43, 121,56, 121,84, 127,66, 129,10, 129,57, 131,02, 134,09, 148,27, 148,80,
 25 149,32, 149,60, 155,91, 157,23; HPLC (Método nº 1) 3,64 min tempo de re-

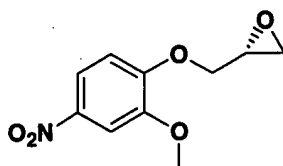
tenção, (100 %); LCMS (ES): m/z 443 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 105

(R)-6-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidroxi-1-metilpropóxi)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

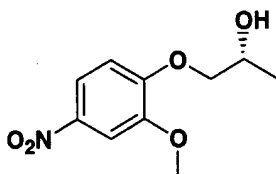


5 Parte A. (R)-2-((2-metóxi-4-nitrofenóxi)metil)oxirano



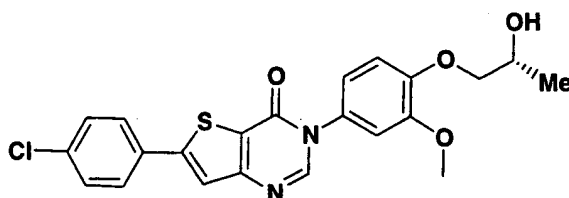
A uma solução de Ph_3P (23,3 g; 88,7 mmol) em 450 ml de THF esfriado para 0 °C foi adicionada uma solução de di-*t*-butilazodicarboxilato (20,4 g; 88,7 mmols) em 50 ml de THF durante 15 min. Após agitação em 0 °C durante 10 min 4-nitroguaiacol (10,0 g; 59,1 mmols) foi adicionado seguido por (S)-glicidol (6,3 ml; 94,6 mmols) durante 10 min e a mistura deixada se aquecer para a TA e se agitar durante 2 h. A solução foi concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com H_2O e salmoura, secado por MgSO_4 anídrido, filtrado e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc; 100:0 a 1:3 gradiente). As frações impuras foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo ainda purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc; 100:0 a 0:100 gradiente). As frações puras de ambas as purificações foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar 9,58 g (72 %) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,78 - 2,80 (m, 1H), 2,94 - 2,96 (m, 1H), 3,40 - 3,43 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,06 - 4,11 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,79 Hz, 2,19 Hz, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 28,20, 44,57, 49,75, 56,28, 70,17, 106,80, 111,71, 117,50, 141,92, 149,20, 153,38; HPLC (Método nº1) 2,09 min tempo de retenção; LCMS (ES): m/z 226 $[M + H]^+$.

Parte B. (R)-1-(2-metóxi-4-nitrofenóxi)propan-2-ol



Em 160 ml de Et₂O esfriado para 0 °C foi adicionado LiClO₄ (80 g; 752 mmols) em porções durante 20 min. A mistura foi deixada aquecer para a TA e (R)-2-((2-metóxi-4-nitrofenóxi)metil)oxirano (9,55 g; 42,5 mmols) foi adicionado. A suspensão foi agitada durante 10 min, borano dimetilamina (3,40 g; 46,6 mmols) foi adicionado e a suspensão foi agitada em TA durante 2,5 h. A suspensão foi diluída com CH₂Cl₂ e agitada em uma proveta com H₂O até que a evolução de gás cessou. A camada orgânica foi lavada com H₂O, secada por MgSO₄ anídrico, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado em CH₂Cl₂, filtrado e o filtrado purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc; 100:0 a 100:0 gradiente) para proporcionar 6,83 g (70 %) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 2,77 (br s, 1H), 3,90 - 3,94 (m, 4H), 4,05 - 4,08 (m, 1H), 4,24 - 4,32 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,79 Hz, 2,74 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 18,64, 56,18, 65,87, 74,85, 106,73, 111,66, 117,60, 141,76, 149,20, 153,63; HPLC (Método nº1) 2,17 min tempo de retenção; LCMS (ES): m/z 228 [M + H]⁺.

Parte C.

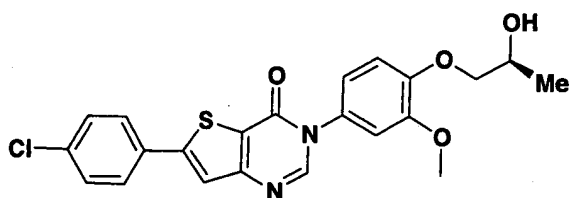


Conversão de (R)-1-(2-metóxi-4-aminofenóxi)-propan-2-ol no composto do título foi obtida em uma fusão de fenol como descrito no Exemplo 89. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,16 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 3,77 - 3,82, (m, 4H), 3,88 - 3,91 (m, 1H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 4,89 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,79 Hz, 1,64 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H);

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,03, 55,58, 64,21, 73,88, 111,63, 112,68, 119,43, 121,56, 121,84, 127,66, 129,10, 129,57, 131,02, 134,09, 148,27, 148,80, 149,32, 149,60, 155,91, 157,23; $[\alpha]_{589} = -10,1^\circ$ em 23°C para 12,3 mg em 1 ml CH_2Cl_2 ; HPLC (Método nº 1) 3,64 min tempo de retenção, (100 %); LCMS (ES): m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Exemplo 106

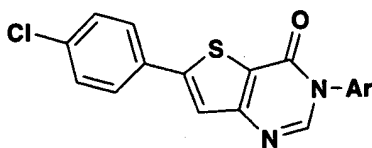
(S)-6-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidroxipropóxi)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

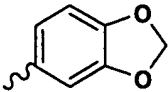
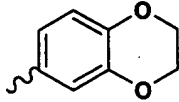


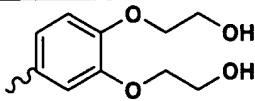
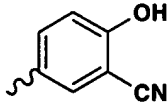
O composto do título foi preparado como descrito para o Exemplo 105 exceto para a substituição de (R)-glicidol por (S)-glicidol. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,16 (d, $J = 6,05$ Hz, 3H), 3,77 - 3,82, (m, 4H), 3,88 - 3,91 (m, 1H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,79$ Hz, 1,64 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,03, 55,58, 64,21, 73,88, 111,63, 112,68, 119,43, 121,56, 121,84, 127,66, 129,10, 129,57, 131,02, 134,09, 148,27, 148,80, 149,32, 149,60, 155,91, 157,23; $[\alpha]_{589} = +9,5^\circ$ em 23°C para 10,08 mg em 1 ml CH_2Cl_2 ; HPLC (Método nº 1) 3,64 min tempo de retenção, (100 %); LCMS (ES): m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

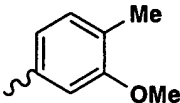
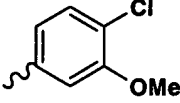
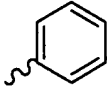
20 EXEMPLOS DE 107 A 121

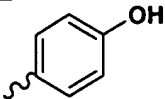
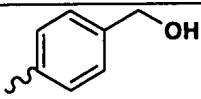
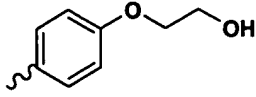
Estes exemplos foram preparados seguindo o método descrito no Exemplo 1. Exceto quando indicado, o componente de anilina era comercialmente disponível.

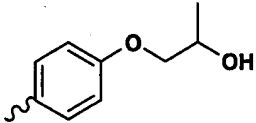
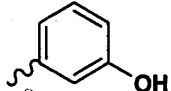


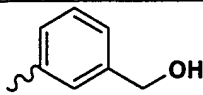
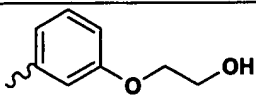
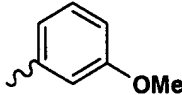
Exem- plo nº	Ar	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comen- tário Sin- tético
107		383	3,72 Método nº1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 6,13 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 8,35 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H)	
108		397	3,79 Método nº1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 4,30 (s, 4H), 6,99- 7,02 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H)	

Exem- plo nº	Ar	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comen- tário Sin- tético
109		459	3,39 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 3,69-3,76 (m, 4H), 3,99-4,07 (m, 4H), 4,84-4,90 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,79 Hz, 2,63 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	ArNH ₂ pela di- retriz B
110		380	3,55 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 7,03 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,56-7,58 (m, 3H), 7,76 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	

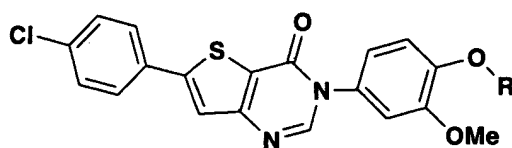
Exem- plo nº	Ar	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comen- tário Sin- tético
111		383	3,99 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 2,28 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,88-6,89 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H)	
112		403	3,93 Método nº1	^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,88 (s, 3H), 7,16 (dd, $J = 8,35$ Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,35$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H) 8,45 (s, 1H)	
113		339	3,73 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 7,44-7,46 (m, 4H), 7,52-7,59 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,15 (s, 1H)	

Exem- plo nº	Ar	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comen- tário Sin- tético
114		355	3,59 Método nº1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 6,89 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H) 9,89 (br s, 1H)	
115		369	3,53 Método nº1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 4,57 (d, J = 5,71 Hz, 2H), 5,35 (t, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,59 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H)	
116		399	3,51 Método nº1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 3,72-3,76 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,09 (d, J = 9,23 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,23 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	ArNH ₂ pela di- retriz B

Exem- plo nº	Ar	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comen- tário Sin- tético
117		413	3,68 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 1,16 (d, J = 6,16 Hz, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,83-4,00 (m, 3H), 4,92 (d, J = 4,84 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,23 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,23 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	ArNH ₂ pela di- retriz B
118		355	3,61 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 6,90-6,94 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H) 9,93 (br s, 1H)	

Exem- plo nº	Ar	Es- pec- de Mas sa M+H	HPLC reten- ção (min)	H RMN	Comen- tário Sin- tético
119		369	3,51 Método nº1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 4,57 (d, J = 5,71 Hz, 2H), 5,37 (t, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H)	
120		399	3,55 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 2,05 (br s, 1H), 3,99 (br m, 2H), 4,14 (t, 2H), 7,01-7,08 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 8,14 (s, 1H)	ArNH ₂ pela di- retriz B
121		369		^1H RMN (CDCl_3) δ 3,85 (s, 3H), 7,02-7,1 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H)	

EXEMPLOS DE 122 A 153



Exemplo nº	R	Espec de Massa M ⁺ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
122	H	385	3,62 Método nº1	¹ H RMN (DM-SO-d ₆) δ 3,78 (s, 3H), 6,88-6,93 (m, 2H), 7,12 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)	

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
123	Ac	427	4,48 Método nº1	¹ H RMN (DM- SO-d ₆) δ 2,30 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,15 (dd, J = 8,79 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)	Acilação do Ex 122

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
124	CH ₂ CN	424	3,56 Método nº1	¹ H RMN (DM- SO-d ₆) δ 3,81 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 8,35 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H) 8,43 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
125	(CH ₂) ₄ Me	455	4,19 Método nº1	¹ H RMN (CD- Cl ₃) δ 0,95 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,38- 1,52 (m, 4H), 2,43 (quin- tet, J = 7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 6,91 - 6,95 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J _{AB} = 8,7 Hz), 8,14 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
126	$(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$	499	3,78 Método nº1	^1H RMN (CD-Cl_3) δ 1,81- 1,96 (m, 4H), 2,43 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 3,69 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,09 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 6,91 - 6,95 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J_{AB} = 8,7$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, $J_{AB} = 8,7$ Hz), 8,14 (s, 1H)	ArNH_2 pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
127	$(\text{CH}_2)_4\text{CONH}_2$	484	3,39 Método nº1	^1H RMN (CD-Cl_3) δ 1,81- 1,96 (m, 4H), 2,43 (t, 2H,), 3,89 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,91 - 7,04 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 8,14 (s, 1H)	Aquecimento do Ex 126 com NH_3/MeOH

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
128	CH ₂ CH ₂ OH	429	3,49 Método nº1	¹ H RMN (DM- SO-d ₆) δ 3,72- 3,75 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 4,91 (t, 1H), 7,03 (dd, J = 8,80 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
129	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{Me}$	507	3,53 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 3,17 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,33-4,35 (m, 2H), 4,64-4,66 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 8,79$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)	Tratamento do Ex 128 com MsCl

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
130	CH ₂ CH ₂ OCONH Me	486	3,54 Método nº1	¹ H RMN (DM- SO-d ₆) δ 2,82 (d, J = 4,95 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 6,92 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	Acilação do Ex 128 com MeNCO

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
131	CH ₂ CH ₂ OMe	443	3,64 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 3,46 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 6,91 (dd, J = 8,80 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	Metilação do Ex 128 com MeI

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
132	CH ₂ COMe	441	3,64 Método nº1	¹ H RMN (CD- Cl ₃) δ 2,32 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
133	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$	473	3,5 Método nº1	^1H RMN (DM-SO- d_6) δ 3,77 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,24-4,29 (m, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,79 Hz, 2,64 Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz C

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
134	CH ₂ CH(Bu)OH	485,6	7,34 Método nº6	¹ H RMN (CD- Cl ₃) δ 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,40 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 1H), 4,12 (d, J=7 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 2,6 Hz, 8,4 HZ, 1H), 6,95 (d, JAB= 8,6, 1H), 7,03 (d, JAB= 8,6, 1H), 7,44 (d, J = 8,8, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz C

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
135	CH ₂ CH(Pr)OH	4,71	6,76 Método nº6	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41-1,55 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,90-3,92 (m, 1H), 4,09 (d, J = 7,5 Hz), 6,92 - 6,98 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz C

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
136	CH ₂ CH(Et)OH	457	6,12 Método nº6	¹ H RMN (CD- Cl ₃) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,61 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz C

Exemplo nº	R	Es-pec-de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
137	<chem>CH2C(Me)(Et)OH</chem>	471	6,64 Método nº6	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,91(m, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,66 (d, J= 8,8 Hz), 2H), 8,15 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz C

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
138	CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ O H	471	6,14 Método nº6	¹ H RMN (CD- Cl ₃) δ 1,44 (s, 6H), 2,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,94(ABq, 2H), 6,91 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,67 (d, J= 8,8 Hz), 2H), 8,27 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es-pec-de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
139	CH ₂ CHOHCH ₂ O H	459	3,40 Método nº1	¹ H RMN (DM-SO-d ₆) δ 3,43-3,50 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,90-3,94 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,98 (d, J = 4,83 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,35 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
140	$\text{CH}_2\text{COH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$	473	3,43 Método nº1	^1H RMN (DM- SO- d_6) δ 1,15 (s, 3H), 3,32- 3,43 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 5H), 4,53 (s, 2) 1H), 4,65 (t, 1H), 7,02 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B em- pregando 1) alquilação com metalila Br OsO ₄

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
141	<chem>CH2CHOHCH2Cl</chem>	477	3,70 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 3,09 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,19 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 4,26-4,29 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,24 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	ArNH ₂ pela diretriz B u-sando epiclo-roidrina; 2) HCl/CHCL ₃ 3) Fe, NH ₄ Cl

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
142	CH ₂ CHOHCH ₂ SE t	503	3,88 Método nº1	¹ H RMN (CD- Cl ₃) δ 1,29 (t, 3H), 2,60-2,90 (m, 4H), 3,21 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,10- 4,19 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	Diretriz B u- sando epiclo- roidrina; 2) EtSH

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
143	$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{S}(\text{O})\text{Et}$	519	3,39 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,39 (t, 3H), 2,84-3,11 (m, 4H), 3,87-3,91 (m, 4H), 4,09-4,28 (m, 2H), 4,69-4,77 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,35$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 2,63$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,91$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	mCBA oxida- ção do Ex 142

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
144	$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{S O}_2\text{Et}$	535	3,44 Método nº1	^1H RMN (CD-Cl_3) δ 1,46 (t, 3H), 3,16-3,38 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 4,14-4,15 (m, 2H), 4,63-4,69 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,35$ Hz, 2,63 Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,35$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,35$ Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	mCBA oxida-ção do Ex 142

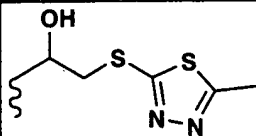
Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
145	$\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OCH}_2\text{SMe}$	517	4,42 Método nº1	^1H RMN (CD-Cl_3) δ 1,42 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,25$ Hz, 2,75 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)	Tratamento do Ex 82 com Ac_2O e DMSO em AcOH

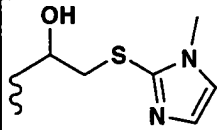
Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
146	CH ₂ CH ₂ SMe	459	3,90 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 2,25 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 6,93 (dd, J = 8,24 Hz, 2,19 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	Tratamento do Ex 131 com NaSMe

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
147	$\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)\text{C}$ O_2H	487	3,58 Método nº1	^1H RMN (CD_3OD) δ 1,52 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,09 (d, J = 9,67 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9,66 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,35 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,63 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H)	ArNH_2 através do curso C

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
148	$\text{CH}_2\text{CHOHCF}_3$	497	4,00 Método nº1	^1H RMN (DM- SO- d_6) δ 3,78 (s, 3H), 4,10- 4,13 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 6,71 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)	ArNH ₂ através do curso C

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
149	CH ₂ CH(Me)OPO(OMe) ₂	551	3,71 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 1,50 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,07-4,18 (m, 2H), 4,89-4,92 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 7,70 Hz, 1,10 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H)	Tratamento sequencial do Ex 102 em piridina com POCl ₃ seguido por MeOH

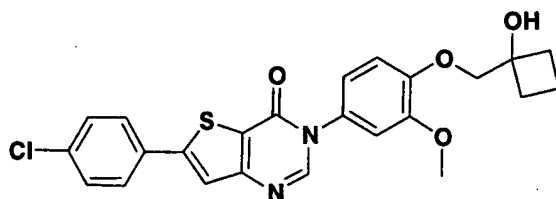
Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
150		573	3,69 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 2,73 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,49 (br s, 2H), 6,93 (dd, J = 8,25 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	Tratamento do Ex 141 com sal de Na de 2-mercaptopitiadi-azol

Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
151		555	2,76 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 3,32-3,36 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,23-4,25 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	Tratamento do Ex 141 com sal de Na de 2-mercaptoimidazol

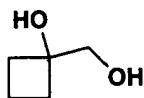
Exemplo nº	R	Es- pec de Mas- saM+ H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
152	CH ₂ CH(OH)CH ₂ C F ₃	511	3,56 Método nº1	¹ H RMN (DM- SO-d ₆) δ 2,28- 2,56 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 2H), 4,04-4,05 (m, 1H), 5,37 (d, J = 6,05 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H)	ArNH ₂ através do curso C

Exemplo nº	R	Es-pec de Mas-saM+H	HPLC retenção (min)	H RMN	Comentários Sintéticos
153	CH ₂ CHOHCH ₂ F	461	3,66 Método nº1	¹ H RMN (CD-Cl ₃) δ 3,14 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,14-4,34 (m, 3H), 4,53-4,70 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,24 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)	ArNH ₂ através do curso C

EXEMPLO 154



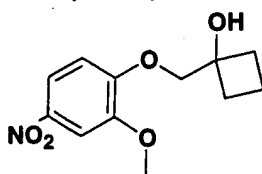
Parte A. 1-(Hidroximetil)ciclobutanol



Variações de Mg (1,38 g, 57 mmols) foram adicionadas a um frasco de fundo redondo esguichado com N₂ bem seco equipado com um condensador, barra agitadora magnética e funil de adição que foi carregado com THF (70 ml) e clorometildimetilisopropoxisilano (9,5 g, 57 mmols). Após adição de ~10 ml da solução de THF e 1,2-dibromoetano (30 µl), a solução acima do Mg se tornou turva e quente. A solução remanescente foi adicionada durante 30 min em uma taxa que manteve um refluxo suave. Após conclusão, a reação foi aquecida em refluxo durante 45 min antes do esfriamento para 0°C sobre o qual uma solução de ciclobutanona (3g, 42,7 mmols) em THF (17 ml) foi adicionada por gotejamento durante 40 min. A reação foi agitada durante um adicional de 45 min antes da extinção pela adição lenta de 10 % NH₄Cl aq durante 40 min. Após transferência da reação para um funil separador, as fases foram separadas e a fase aq foi extraída 3x com Et₂O. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por Na₂SO₄ e concentradas.

Ao resíduo resultante foi adicionado THF (43 ml), MeOH (43 ml), KHCO₃ (4,27 g, 42,7 mmols) e KF (4,96 g, 84,4 mmols). A esta mistura agitada foi adicionado de uma vez 30 % H₂O₂ (116 ml, 140 mmols). Como a reação agitada durante 2,5 h, a temperatura se elevou para ~46°C antes de cair. O H₂O₂ residual foi destruído pela adição de 32 g de Na₂S₂O₃·H₂O em pó e agitação durante 15 min. Seguinte a diluição com Et₂O (200 ml), a mistura foi filtrada através de celite e concentrada para ~50 g sem aquecimento. Uma segunda porção de Et₂O (200 ml) foi adicionada e a solução secada por Na₂SO₄. O resíduo após concentração foi cromatografado em sílica-gel empregando Et₂O como o eluente. Após concentração, 2,64 g do produto diol foi obtido

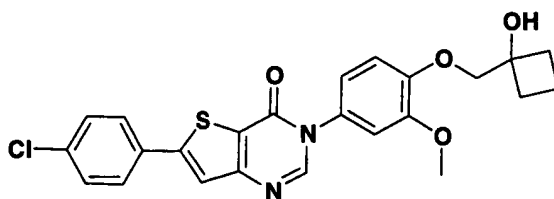
Parte B. 1-((2-Metóxi-4-nitrofenóxi)metil)ciclobutanol



O 1-(hidroximetil)ciclobutanol (1,27g, 12,5 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 60 % dispersão de NaH/óleo mineral (0,50 g, 12,5

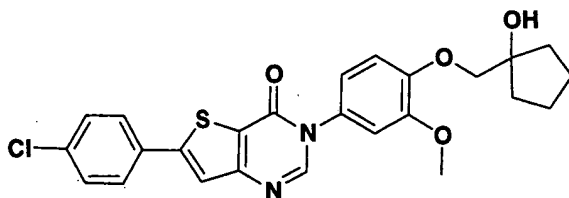
mmols) em DMSO (14,6 ml). Subseqüentemente, 30 min após suspensão da evolução de gás, 2-bromo-4-nitroanisol (1,95g, 8,4 mmols) em 5,9 ml de DMSO foi adicionado na solução agitada. A reação foi agitada durante 2,5 h antes de ser despejada em 0,1N HCl (300 ml). A mistura foi extraída 2x com Et₂O; as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por MgSO₄ e concentradas sob vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel; eluição gradiente CH₂Cl₂ em 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc produziu 0,65 g do produto desejado. (CDCl₃) 7,89 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05 (br s, 1H), 2,22 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (m, 1H)

Parte C.



Usando o procedimento descrito na Parte C do Exemplo 89, o produto da Parte B foi convertido no composto do título após redução e condensação sequenciais com a formamidina do Exemplo 1 parte C. ¹H RMN (CDCl₃) 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,2, 7,6 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,09 (br s, 1H), 2,15 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 1H); HPLC (método nº5) 4,32 min; LCMS m/z: 469 [M + H].

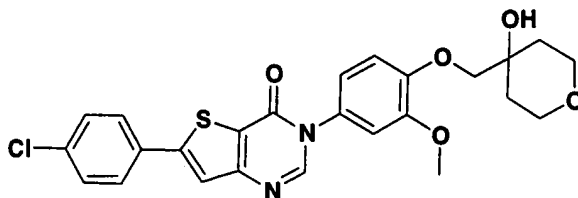
EXEMPLO 155



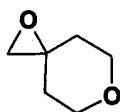
1-(Hidroximetil)ciclopentanol, preparado em uma maneira análoga como aquela descrita para 1-(hidroximetil)ciclobutanol no Exemplo 154, foi convertido no Exemplo 155 usando o procedimento empregado para sintetizar do Exemplo 154. ¹H RMN (CDCl₃) 8,14 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,37

(s, 1H), 1,90-1,60 (m, 8H); HPLC (Método nº5) 4,46 min; LCMS m/z: 483 [M + H].

EXEMPLO 156

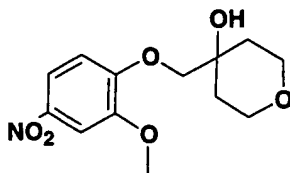


Parte A. 1,6-Dioxaespiro[2,5]octano



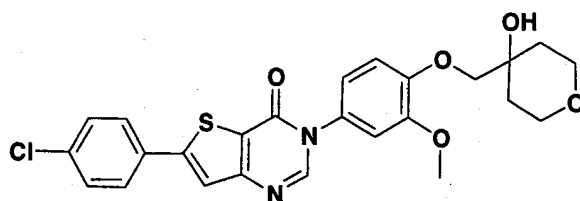
5 A uma suspensão de NaH (287 mg, 11,98 mmols) em THF seco (30 ml) foi adicionado iodeto de trimetilsulfoxônio (2,64 g, 11,98 mmols). A mistura de reação foi agitada em refluxo durante 2 h e depois esfriada para a temperatura ambiente. Uma solução de tetraidro-4H-piran-4-ona (1,54 g, 15,41 mmols) em THF (1 ml) foi adicionada na mistura de reação. A mistura
10 foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura diluída com Et₂O, lavada com uma solução de NaHCO₃ saturada (2 x 50 ml), secada por Na₂SO₄ e concentrada fornecendo o epóxido (2,27 g) como um sólido marrom.

Parte B. 4-((2-Metóxi-4-nitrofenóxi)metil)tetraidro-2H-piran-4-ol



15 A uma solução de epóxido da Parte A (1,03 g, 9,03 mmols) foi
adicionado NaH_2PO_4 (1,12 g, 8,13 mmols) e hidrato de sal de potássio 4-
nitro-guaiacol (1,87 g, 9,03 mmols) em 15 % H_2O /acetonitrila. A mistura de
reação foi agitada em 180 °C em um bomba de aço durante 5 horas, esfria-
da para a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com
20 uma solução de NaHCO_3 saturada (2 x 50 ml). A camada de EtOAc foi se-
cada por Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o éter nitro arílico desejado
(2,27 g) como sólido marrom.

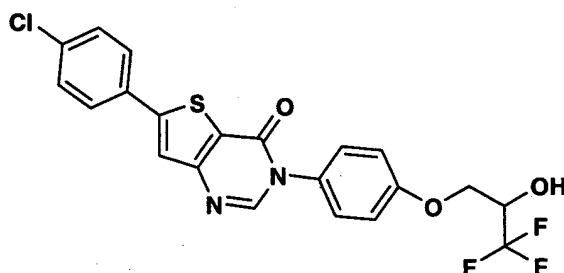
Parte C.



Usando o procedimento descrito na Parte C do Exemplo 89, o produto da Parte B (2,27g) foi convertido no composto do título após redução e condensação sequenciais em fenol com a formamidina do Exemplo 1 parte C. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 1,70 - 1,87 (m, 4 H), 3,78 - 3,96 (m, 9 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,66 (d, 2 H); HPLC (Método nº4): 3,13 min; LCMS (ES) m/z: 499 (M + H).

EXEMPLO 157

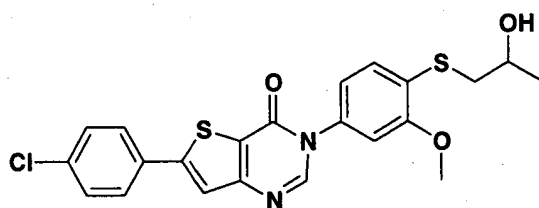
6-(4-Clorofenil)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propóxi)fenil)tieno-[3,2-d]-pirimidin-4(3H)-ona



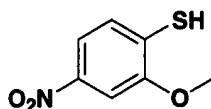
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 82, p-nitrofenol foi alquilado com óxido de 3,3,3-trifluoropropileno para gerar 1-(4-amino-2-metoxifenóxi)-3,3,3-trifluoropropan-2-ol. Usando o procedimento descrito na Parte C do Exemplo 89, este álcool foi convertido no composto do título após redução e condensação sequenciais em fenol com a formamidina do Exemplo 1 parte C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,13 - 4,17 (m, 1H), 4,24 - 4,28 (m, 1H), 4,40 - 4,46 (m, 1H), 6,72 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); HPLC (Método nº4): 4,05 min; LCMS (ES) m/z: 467 (M + H).

20 EXEMPLO 158

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidroxi-propiltio)-3-metoxifenil)tieno-[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

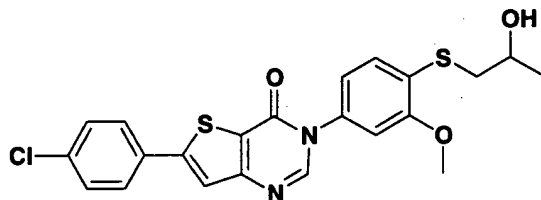


Parte A. 2-Metóxi-4-nitrobenzenotiol



A uma suspensão de 2-cloro-5-nitroanisol (1,00 g; 5,33 mmols) em 10 ml de etanol na TA foi adicionado uma solução de nonaidrato de sulfeto de sódio (1,30 g; 5,41 mmols) em 1,4 ml de água e 0,8 ml de etanol em
5 três partes durante 3 minutos. A suspensão resultante foi aquecida em 100 °C durante 10 min. A suspensão foi esfriada e concentrada sob pressão reduzida em um sólido escuro que foi usado imediatamente na próxima etapa. HPLC 2,23 min tempo de retenção; LCMS (ES): m/z 186 [M + H]⁺.

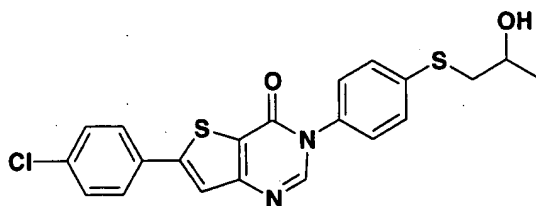
Parte B.



10 2-Metóxi-4-nitrobenzenotiol foi convertido no composto do título seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 104. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,18 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 2,87 - 3,03 (m, 2H), 3,78 - 3,83 (m, 4H), 4,98 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,24 Hz,
15 2H), 7,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 22,58, 56,05, 64,87, 110,26, 119,92, 121,75, 121,95, 126,20, 126,68, 127,84, 129,28, 131,16, 134,29, 134,62, 149,27, 149,88, 155,80, 155,92, 157,39; HPLC (Método nº1) 3,91 min tempo de retenção, (98 %); LCMS (ES): m/z 459 [M + H]⁺.

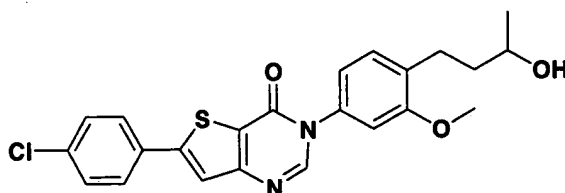
EXEMPLO 159

20 6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidroxipropiltio)-fenil)tieno-[3,2-d]-pirimidin-4(3H)-ona

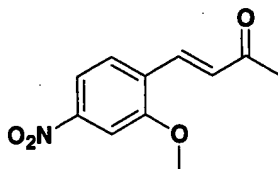


4-Nitrotiofenol comercial foi convertido no composto do título seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 104. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,19 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 3,80 - 3,85 (m, 1H), 4,99 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,56 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); HPLC (Método nº1) 4,00 min; LCMS (ES) m/z 429 ($M + H$).

EXEMPLO 160

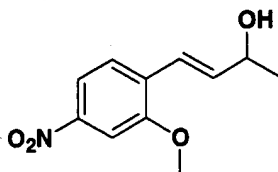


Parte A. 4-(2-Metóxi-4-nitrofenil)but-3-en-2-ona



A uma mistura de 2-metóxi-4-nitrobenzaldeído (10,0 g; 55,2 mmols) em 11 ml de água e 11 ml de acetona a 65 °C foi adicionado uma solução a 1 % de NaOH (13,8 ml) durante 30 minutos. A mistura foi aquecida em 65 °C durante 2 h, esfriada em um banho de gelo e neutralizada com 10 % HCl. Um precipitado sólido que foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para proporcionar 12,2 g (100 %) do composto do título como um sólido marrom-avermelhado. HPLC (Método nº1) 2,48 min tempo de retenção, (80 %); MS (ES): m/z 222 [$M + H$] $^+$.

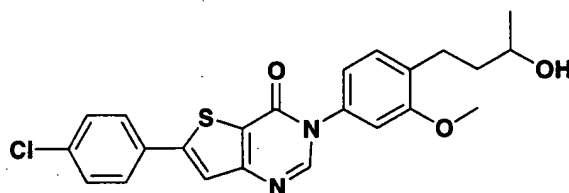
Parte B. 4-(2-Metóxi-4-nitrofenil)but-3-en-2-ol



A uma suspensão de 4-(2-metóxi-4-nitrofenil)but-3-en-2-ona

(12,2 g; 55,2 mmols) em 150 ml de etanol na TA foi adicionado NaBH_4 (2,30 g; 60,7 mmols) durante 5 minutos. A suspensão foi agitada em TA durante 1 h, diluída com 1M NaHPO_4 (~60 ml) seguido por água (100 ml) e concentrada sob pressão reduzida para remover etanol. Após extrair o resíduo aquoso com CH_2Cl_2 , a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada por MgSO_4 anídrico, filtrada. Concentração do filtrado sob pressão reduzida proporcionou 12,3 g (100 %) do composto do título como uma goma vermelha-escura. HPLC (Método nº1) 3,68 min tempo de retenção, (50 %); MS (ES): m/z 206 $[\text{M} - \text{OH}]^+$.

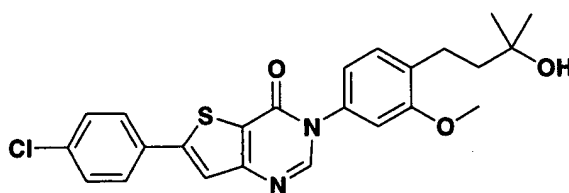
10 Parte C.



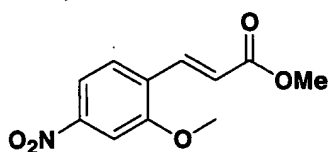
O álcool nitro alílico acima, após ser reduzido na anilina correspondente que carrega um éter hidroalquílico saturado com $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ em EtOH, foi aquecido em fenol fundido em 130 com a formamidina do Exemplo 1 para gerar o composto do título.

15 EXEMPLO 161

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(3-hidróxi-3-metilbutil)-3-metoxifenil)tieno-[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



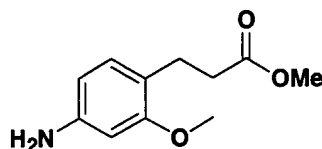
Parte A. 3-(2-metóxi-4-nitrofenil)acrilato de metila



Uma solução de 2-metóxi-4-nitrobenzaldeído (904 mg, 4,99 mmols) e (trifenilfosforanilideno) acetato de metila (2,04 g, 5,86 mmols) em CH_2Cl_2 (25,0 ml) foi agitada em 20°C durante 14 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 230-400 malha,

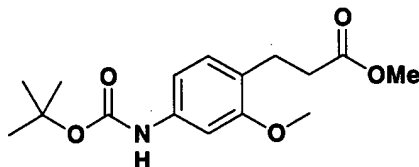
4/1 hexanos/EtOAc) para fornecer o composto do título (1,18 g, 4/1 E/Z mistura isomérica, quant.) como um sólido branco. MS (eletropulverização, + íons) m/z 238 (M + H).

Parte B. 3-(4-amino-2-metoxifenil)propanoato de metila



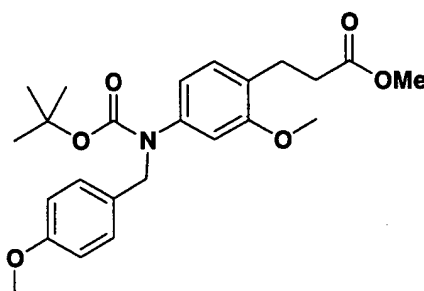
- 5 A uma solução do composto da Parte A (1,15 g, 4,85 mmols) em 1/1 THF/MeOH (26,0 ml) foi adicionado 5 % Pd-C (275 mg, tipo Degussa) e a suspensão foi hidrogenada (1 atm.) durante 2 h. A suspensão foi filtrada através de celite e a torta do filtro foi enxaguada com MeOH (70 ml). Os filtrados combinados foram evaporados para fornecer o composto do título
- 10 (1,01 g, quant.) como um óleo acastanhado. MS (eletropulverização, + íons) m/z 210 (M + H).

Parte C. 3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metoxifenil)propanoato de metila



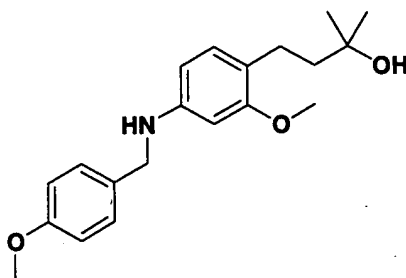
- 15 Uma solução do composto da Parte B (1,01 g, 4,83 mmols) e dicarbonato de di-t-butila (2,11 g, 9,67 mmols) em dioxano (36,0 ml) foi aquecida em 95°C sob argônio durante 4,5 h após esfriamento para 20°C, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado (SiO₂ 230-400 malha, 4/1 a 3/2 hexanos/EtOAc) para fornecer o composto do título (1,41 g, 94 % de rendimento) como um sólido branco. MS (eletropulverização, + íons) m/z 254 (M + H - isobutileno).

- 20 Parte D. 3-(4-(terc-butoxicarbonil(4-metoxibenzil)amino)-2-metoxifenil) propanoato de metila



A uma solução do composto da Parte C (1,41 g, 4,56 mmols) em DMF, sob argônio, foram adicionados carbonato de cézio (4,45 g, 13,7 mmols) e iodeto de tetrabutil amônio (5,13 g, 13,6 mmols). Após agitação durante 40 min em 20°C, cloreto de 4-metoxibenzila (1,27 ml, 9,36 mmols) foi adicionado na suspensão e a agitação continuou durante 7 h a 20°C. Água (25,0 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 30 ml) e salmoura (30 ml), secadas (Na_2SO_4) e concentradas. Cromatografia (SiO_2 230-400 malha, 4/1 hexanos/EtOAc) do não refinado proporcionou o composto do título (1,90 g, 97 % de rendimento) como um óleo incolor. MS (eletropulverização, + íons) m/z 452 (M + Na).

Parte E. 4-(2-Metóxi-4-(4-metoxibenzilamino)fenil)-2-metilbutan-2-ol



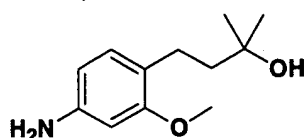
Uma solução 3M de iodeto de metilmagnésio/éter (6,9 ml, 20,7 mmols) foi diluída com éter (7,0 ml) e esfriada para 0°C. À solução resultante foi adicionada por gotejamento uma solução do composto da Parte D (1,90 g, 4,42 mmols) em éter (5,0 ml). Após agitação em 0°C durante 35 min, 1M HCl (15 ml) foi lentamente adicionado e o pH da mistura aquosa foi ajustado para 6,5 por outra adição de 1M HCl. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) e os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e evaporados. Cromatografia (SiO_2 230-400 malha, 3/2 a 1/1 hexanos/EtOAc) forneceu o álcool terciário desejado como uma mistura 3/2 BOC- carbamato/amina (1,75 g, óleo incolor).

Uma parte da mistura acima (82,1 mg) foi tratada com ~3M HCl/MeOH, MeOAc [preparado pela adição de AcCl (1,3 ml) em MeOH (5,0 ml) a 0°C e agitação a 20°C durante 30 min] durante 3 h. Após evaporação da solução, o composto do título (78,1 mg, quant. Rendimento do composto da Parte D, sólido amarelado) foi obtido como seu sal dde cloridreto: MS (e-

letropulverização, + íons) m/z 330 (M + H).

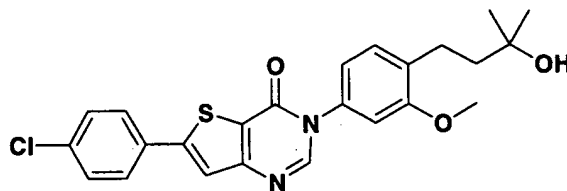
O sal de HCl acima (78,1) foi dissolvido em i-PrOH (3,0 ml) e água (10 ml) e o pH da mistura aquosa foi ajustado para 10 mediante à adição de 1M K₂CO₃. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) e os extra-
 5 tos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados. Secagem sob vácuo forneceu o composto do título (68,0 mg, quant. rendimento) como um óleo incolor. MS (eletropulverização, + íons) m/z 330 (M + H).

Parte F. 4-(4-Amino-2-metoxifenil)-2-metilbutan-2-ol



A uma solução do composto da Parte F (68,0 mg, 0,21 mmol) e formiato de amônio em MeOH foi adicionado 10 % Pd-C (8,0 mg) e a sus-
 10 pensão foi aquecida em 62°C, sob argônio, durante 50 min. Após esfriamento para 20°C, a mistura foi filtrada através de celite e a torta do filtro foi enxaguado com MeOH (20 ml). Os filtrados combinados foram evaporados e o resíduo foi absorvido em CH₂Cl₂ e lavado com água. A camada orgânica foi
 15 secada (Na₂SO₄) e evaporada. Cromatografia (SiO₂ 230-400 malha, 95/5 CH₂Cl₂/MeOH) do não refinado proporcionou o composto do título (38,0 mg, 87 % de rendimento) como um óleo incolor. MS (eletropulverização, + íons) m/z 210 (M + H):

Parte G.

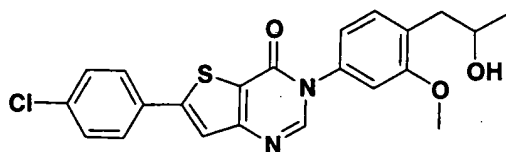


O composto da Parte F (57,1 mg, 0,27 mmol), a formamida do Exemplo 1-Parte C (185 mg, 0,57 mmol) e fenol (480 mg) foram misturados e aquecidos em 130°C durante 45 min. A mistura foi deixada repousar em 20°C durante 20 min e depois tratada com MeOH (2,0 ml) e filtrada. O sólido isolado foi enxaguado com MeOH (4 x 0,5 ml) e CH₂Cl₂ (2 x 0,25 ml), e se-
 25 cado sob vácuo para fornecer o composto desejado (49,6 mg, 41 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN δ (CDCl₃ + CD₃OD gotas,

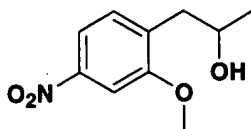
ppm) 8,16 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,91 (m + s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); HPLC (Método nº6): 7,21 min; LCMS (ES): m/z 455 (M + H).

EXEMPLO 162

- 5 6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidroxipropil)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]-pirimidin-4-(3H)-ona

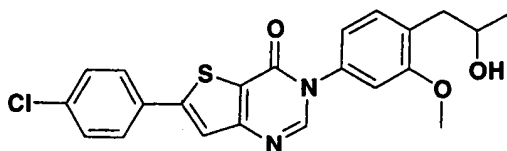


Parte A. 1-(2-Metóxi-4-nitrofenil)propan-2-ol



- A uma solução agitada em -78 °C de TiCl₄ (1,0 M em CH₂Cl₂, 1,43 ml, 1,43 mmol) em Et₂O anídrico (7 ml) foi adicionado MeLi (1,6 M em Et₂O, 0,9 ml, 1,43 mmol) por gotejamento durante um período de 20 min. A mistura de reação foi deixada lentamente se aquecer -30 °C em cujo ponto uma solução de 2-(2-metóxi-4-nitrofenil)acetaldeído (275 mg, 1,43 mmol) (preparado como descrito no PCT WO 2000/73288 A1) em Et₂O anídrico (0,750 ml) foi adicionada por gotejamento e deixada lentamente se aquecer para -10 °C. A mistura de reação foi despejada em água gelada e extraída com Et₂O (3 x 50 ml). Os extratos de éter combinados foram lavados com água (1 x 100 ml), secados por MgSO₄ anídrico e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar 0,253 g (85 %) do composto do título como um sólido laranja. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,62 (br. s., 1 H), 2,81 (dd, J = 13,2, 7,7 Hz, 1 H), 2,89 - 2,94 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H); HPLC (Método nº1): 2,68 min tempo de retenção, (89 %); LCMS (ES): m/z 194 [M - H₂O + H]⁺.

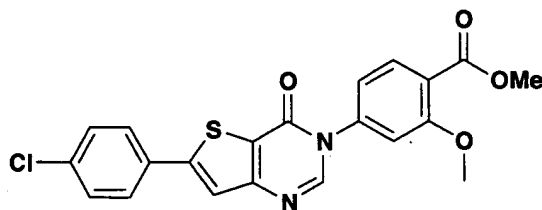
Parte B.



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89, 253 mg de 1-(2-metóxi-4-nitrofenil)propan-2-ol foi reduzido na anilina correspondente antes da condensação com a formamidina (0,288 g, 0,894 mmol) do Exemplo 1 Parte C em 1,0 g de fenol em 130 °C durante 0,25 h para proporcionar o
 5 composto do título (0,072 g). ¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,19 - 1,23 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 1 H), 2,72 (dd, J = 13,2, 8,2 Hz, 1 H), 2,86 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H); HPLC (Método nº1): 3,75 min tempo de retenção,
 10 (100 %); LCMS (ES): m/z 427 [M + H]⁺.

EXEMPLO 163

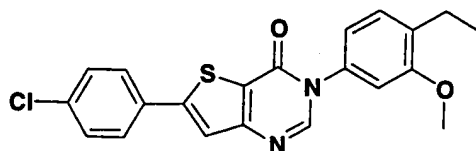
4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno-[3,2-d]pirimidin-3-(4H)-il)-2-metoxibenzoato de metila



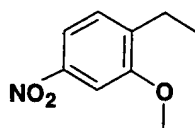
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89, 4-amino-2-metoxibenzoato de metila comercialmente disponível (0. g, 0,894 mmol) foi
 15 condensado com a formamidina (0,312 g, 0,967 mmol) do Exemplo 1 Parte C em 1,0 g de fenol a 130 °C durante 0,25 h para proporcionar o composto do título (0,039 g) como um sólido incolor. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3,84 (d, J = 12,6 Hz, 6 H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 8,01 (s, 1 H),
 20 8,48 (s, 1 H); HPLC (Método nº1): 3,66 min tempo de retenção, (99 %); LCMS (ES): m/z 427 [M + H]⁺.

EXEMPLO 164

6-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-etil)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-(3H)-ona

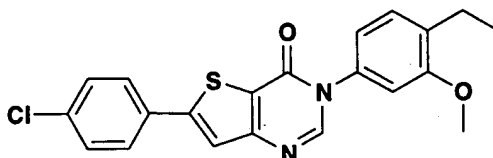


25 Parte A. 1-Etil-2-metóxi-4-nitrobenzeno



Seguindo os procedimentos publicados 2-etil anilina foi submetida a nitrato (Bergman, J.; Sand, P. Tetrahedron 1990, 46, 1085) e depois convertida em 2-etil-5-nitrofenol (PCT WO 1995/15954). Uma mistura de 2-etil-5-nitrofenol (0,320 g, 1,92 mmol), K_2CO_3 (0,200 g, 1,44 mmol) e MeI (0,300 g, 2,11 mmol) em acetona (4,0 ml) foi aquecida em 70 °C durante 15 h. A solução foi esfriada para a TA, diluída com H_2O , concentrada e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas por Na_2SO_4 anídrico e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (0,347 g) como um óleo laranja que foi usado na próxima etapa sem mais purificação. HPLC (Método nº1): 3,46 min tempo de retenção, (75 %); LCMS (ES): m/z 182 $[M + H]^+$.

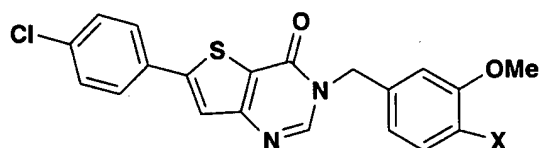
Parte B.



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89, 253 mg de 1-etil-3-metóxi-4-nitrobenzeno foi reduzido na anilina correspondente antes da condensação com a formamidina (0,265 g, 0,821 mmol) do Exemplo 1 Parte C em 0,75 g de fenol a 130 °C durante 0,25 h para proporcionar o composto do título (149 mg) como um sólido cinza. 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,16 (t, $J = 7,7$ Hz, 3 H), 2,62 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H); HPLC (Método nº1) 4,50 min tempo de retenção, (98 %); LCMS (ES): m/z 397 $[M + H]^+$.

EXEMPLOS 165 E 166

Os seguintes exemplos foram preparados seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 exceto para substituição da benzil amina comercialmente disponível apropriada para o componente de anilina.

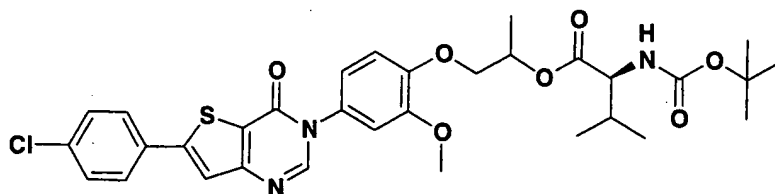


Exemplo nº	X	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
165	OM e	413	3,7 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,864 (s, 3H), 3,868 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H)
166	OH	399	3,56 Método nº1	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 3,74 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,71 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,91 Hz, 1,76 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,05 (br s, 1H)

Os promedicamentos foram preparados de álcoois secundários e terciários selecionados para melhorar a solubilidade e exposição. As condições padrão, empregadas para gerar os ésteres de aminoácido de todos, exceto o éster de glicina dos álcoois terciários, são exemplificados no Exemplo 167. A preparação do éster de glicina dos álcoois terciários é exemplificada no Exemplo 168. Os respectivos meio-ésteres de ácido oxálico, malônico, succínico e glutárico são exemplificados nos Exemplos de 169 a 172. O Exemplo 173 exemplifica a preparação de um pró-fármaco de O-glicosídeo; o Exemplo 174 exemplifica a preparação de um éster de mono-fosfato.

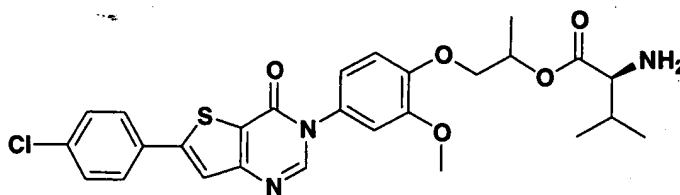
10 EXEMPLO 167

Parte A. 2-(terc-butoxicarbonil)-3-metilbutanoato de (2S)-1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)propan-2-ila



Uma mistura do álcool descrita no Exemplo 104 (50 mg, 0,113 mmol), diisopropilcarbodiimida (21 μ l, 0,135 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 0,011 mmol) e N-(t-butoxicarbonil)-L-valina (29 mg, 0,135 mmol) em 1 ml de CH_2Cl_2 foi agitada em TA durante 1 h. Diisopropilcarbodiimida (5 μ l, 0,032 mmol) e N-(t-butoxi-carbonil)-L-valina (5 mg, 0,023 mmol) adicionais foram adicionadas e a mistura agitada em TA durante 3,5 h. A suspensão foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água, secada por MgSO_4 , filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 100:0 a 98:2 gradiente) para proporcionar o composto do título (76 mg) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,90 - 0,95 (m, 3H), 0,97 - 1,02 (m, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,15 - 2,19 (m, 1H), 3,86 (d, 3H), 4,05 - 4,27 (m, 3H), 5,05 - 5,08 (m, 1H), 5,35 - 5,41 (m, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 2H), 7,00 - 7,05 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,15 (d, 1H); HPLC (Método nº1) 4,73 min tempo de retenção, (99 %); LCMS (ES): m/z 642 $[\text{M} + \text{H}]$.

Parte B.

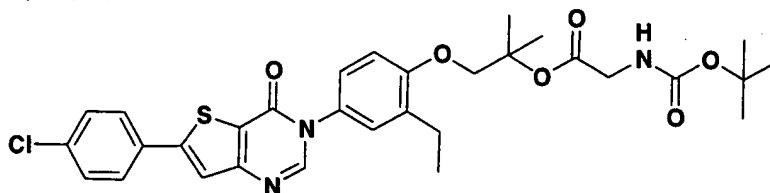


O produto da parte A foi dissolvido em uma mistura 1:2 de TFA/ CH_2Cl_2 (1 ml). Pela análise de HPLC após 1 h em 20°C a reação estava completa sobre a qual os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo após dissolução em CH_2Cl_2 foi lavado 2x com $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ aq seguido por salmoura antes da secagem por Na_2SO_4 . Após concentração, 65 mg (94 %) do composto do título foi obtido. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,97 - 1,01 (m, 6H), 1,34 - 1,36 (m, 3H), 2,11 - 2,18 (m, 1H), 3,75 (d, 3H), 3,94 - 3,97 (m, 1H), 4,09 - 4,21 (m, 2H), 5,29 - 5,37 (m, 1H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,80$ Hz,

2H), 7,98 (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,39 (s, 1H); HPLC (Método nº1) 3,07 min; MS (ES): m/z 542 [M + H]⁺.

EXEMPLO 168

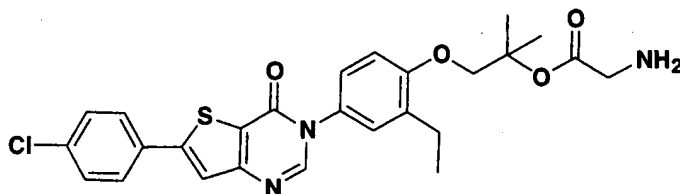
2-(terc-butoxicarbonilamino)acetato de 1-(4-(6-(4-Clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-etilfenóxi)-2-metilpropan-2-ila



A uma solução de 6-(4-clorofenil)-3-(3-etil-4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,96 g, 2,11 mmols), 4-pirrolidinopiridina (0,31 g, 2,11 mmols) e N-(terc-butoxicarbonil)glicina (1,11 g, 6,33 mmols) em 20 ml de CH₂Cl₂ aquecida em refluxo foi adicionado diisopropilcarbodiimida (0,98 ml; 6,33 mmols) durante 3 h através da bomba de seringa. A suspensão foi aquecida em refluxo durante 1 h e N-(terc-butoxicarbonil)glicina adicional (0,55 g, 3,17 mmols) foi adicionada seguido por diisopropilcarbodiimida (0,55 ml, 3,17 mmols) durante 2 h através da bomba de seringa. A suspensão aquecida em refluxo durante 1 h e esfriada para a TA. Monidrato de hidrazina (0,34 ml, 7,01 mmols) foi adicionado e a suspensão agitada em TA durante 2 h. A suspensão foi esfriada para 0 °C, filtrada e o filtrado lavado com 1N HCl gelado, solução de NaHCO₃ diluída gelada, secado por MgSO₄ anídrico, filtrado e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, EtOAc/Hexanos, 0:100 a 1:1 gradiente) para proporcionar 1,37 g (100 %) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 2,68 - 2,73 (m, 2H), 3,85 (d, J = 4,95 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,98 (br s, 1H), 6,92 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 7,20 - 7,22 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 13,68, 23,39, 23,67, 28,28, 42,87, 72,72, 79,86, 81,86, 111,48, 120,82, 123,25, 125,42, 127,62, 129,42, 129,67, 131,54, 134,25, 135,59, 148,29, 151,50, 155,58, 156,69, 156,92, 157,37, 169,47; HPLC (Método nº1) 4,80 min tempo de retenção; LCMS (ES): m/z

612 [M + H]⁺.

Parte B.

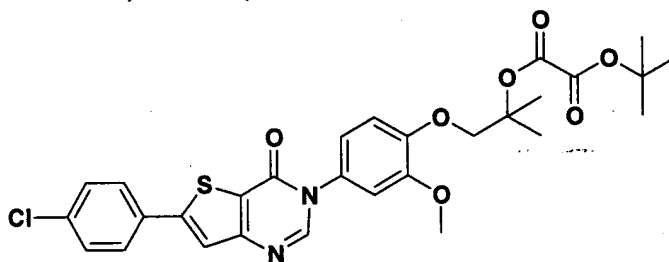


Seguindo o procedimento descrito na Parte B do Exemplo 167, o grupo BOC foi clivado e o composto do título isolado como um sólido branco.

- 5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H), 1,48 (br s, 2H), 1,64 (s, 6H), 2,68 - 2,74 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,34 Hz, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 13,68, 23,42, 23,75, 44,54, 72,72, 81,02, 111,43, 120,82, 123,22, 125,45, 127,62, 129,42, 129,62, 131,54, 134,17, 135,59, 148,27, 151,50, 156,77, 156,92, 157,37, 173,56; HPLC (Método nº1): 3,27 min tempo de retenção, (100 %); LCMS (ES): m/z 512 [M + H]⁺.
- 10

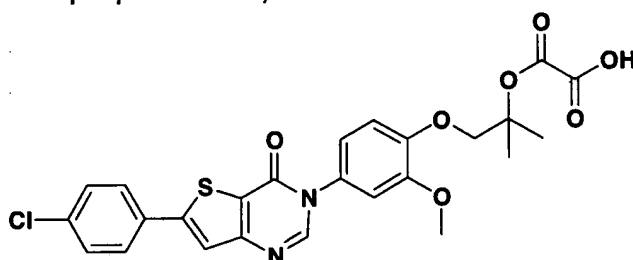
EXEMPLO 169

oxalato de terc-butila de 1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ila



- 15 Ao cloreto de oxalila (0,50 ml; 5,91 mmols) esfriado para 0 °C foi adicionado t-butanol (0,28 ml; 2,95 mmols) durante 30 min. Após aquecimento da solução na TA e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 1 ml de CH₂Cl₂ sobre o qual 6-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]-pirimidin-4(3H)-ona (100 mg; 0,219 mmol) (o produto do Exemplo 82) e piridina (42 ul; 0,522 mmol) foram adicionados. Após a suspensão ter sido agitada em TA durante 1,5 h, a solução foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com 1N HCl e salmoura, secada por MgSO₄ anídrico, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc; 100:0 a
- 20

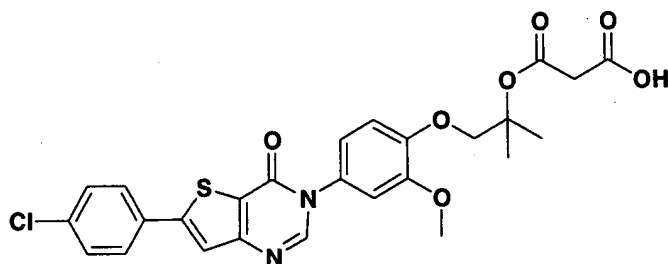
- 1:1 gradiente) para proporcionar 120 mg (94 %) do composto do título como uma espuma branca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,55 (s, 9H), 1,70 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,92 (dd, $J = 8,25$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 23,14, 27,74, 56,36, 74,39, 84,26, 84,51, 111,76, 115,30, 119,27, 120,84, 123,22, 127,65, 129,47, 130,78, 131,54, 135,67, 148,19, 149,25, 150,64, 151,63, 156,77, 157,22, 157,35, 157,60; HPLC (Método nº1) 4,40 min tempo de retenção, (100 %); MS (ES): m/z 585 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 10 Parte B. ácido 2-(1-(4-(6-(4-Clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ilóxi)-2-oxoacético



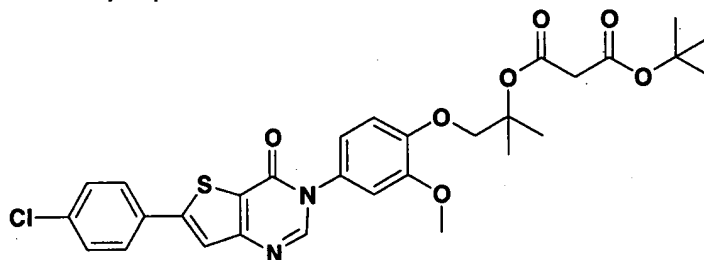
- Uma solução de oxalato de terc-butila de 1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ila (124 mg; 0,212 mmol) em 0,5 ml de TFA e 1 ml de CH_2Cl_2 foi agitada em TA durante 1,5 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 102 mg (91 %) do composto do título como uma espuma branca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,70 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,91 - 6,94 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,66 - 7,69 (m, 3H), 8,74 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22,76, 56,26, 74,60, 85,93, 111,25, 116,62, 119,30, 122,64, 127,93, 129,47, 129,70, 130,35, 136,86, 148,88, 151,00, 151,55, 155,17, 155,98, 157,04, 158,59, 159,55, 159,95; HPLC (Método nº1) 4,13 min tempo de retenção, (99 %); MS (ES): m/z 529 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EXEMPLO 170

- Ácido 3-(1-(4-(6-(4-Clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ilóxi)-3-oxopropanóico



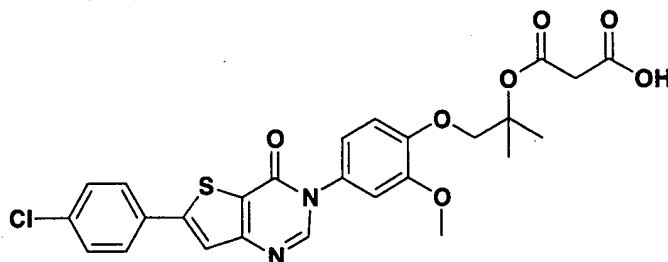
Parte A. 1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-il malonato de terc-butila



Uma suspensão de 6-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-metóxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg; 0,219 mmol) (Exemplo 82), ácido 3-terc-butóxi-3-oxopropanóico (83 ul; 0,538 mmol), diisopropilcarbodiimida (83 ul; 0,538 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (27 mg; 0,219 mmol) em 1 ml de CH₂Cl₂ foi agitada em TA durante 17 h. Ácido 3-terc-butóxi-3-oxopropanóico adicional (83 ul; 0,538 mmol) e diisopropilcarbodiimida (83 ul; 0,538 mmol) foram adicionados e a suspensão agitada em TA durante 3 h. A suspensão foi diluída com CH₂Cl₂, filtrada e o filtrado lavado com 1N HCl, NaHCO₃ aq. saturado e salmoura, secado por MgSO₄ anídrico, filtrado e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc; 100:0 a 1:1 gradiente) para proporcionar 104 mg (79 %) do composto do título como uma espuma bege. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 3,23 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,24 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 23,37, 27,92, 44,04, 56,23, 74,44, 81,83, 82,01, 111,53, 114,75, 119,20, 120,87, 123,22, 127,65, 129,47, 130,51, 131,54, 135,67, 148,19, 149,30, 150,49, 151,63, 156,79, 157,40, 165,85, 166,20; HPLC (Método nº1) 4,46 min tempo de retenção, (97 %); MS (ES): m/z 599 [M + H]⁺.

Parte B. ácido 3-(1-(4-(6-(4-Clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-

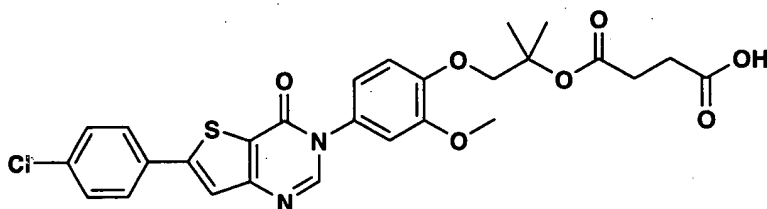
metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ilóxi)-3-oxopropanóico



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 169 Parte B, o produto da Parte A foi convertido no composto do título. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,65 (s, 6H), 3,23 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,22 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22,89, 42,14, 56,20, 75,00, 83,88, 111,58, 116,26, 119,60, 120,54, 122,82, 127,72, 129,52, 130,00, 131,32, 135,95, 148,09, 149,58, 150,82, 152,62, 157,40, 157,58, 166,43, 167,52; HPLC (Método nº1) 4,22 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 529 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 EXEMPLO 171

Ácido 4-(1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ilóxi)-4-oxobutanóico

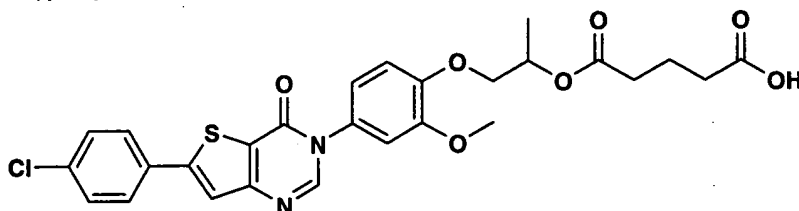


A uma mistura do Exemplo 82 (140 mg, 0,306 mmol) e DMAP (56 mg, 0,459 mmol) em DMA (0,6 ml) em 140°C foi adicionado anidrido succínico (183 mg, 1,83 mmol) durante 5 horas. A mistura de reação foi agitada em 140°C durante 2 h adicionais e foi depois esfriada para temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM e foi carregada em uma coluna de sílica-gel. Eluição com DCM para DCM:ACN:HOAc (90:5:5) proporcionou o produto parcialmente purificado que foi recristalizado de EtOH fornecendo o composto do título (90 mg, 53 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 2,48 - 2,57 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 4,32 (s, 2 H), 6,89 - 6,96 (m, 2 H), 7,03 (d, $J = 8,14$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,65$ Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,65$ Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H).

HPLC (Método nº1) 4,71 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 557 [M + H]⁺.

EXEMPLO 172

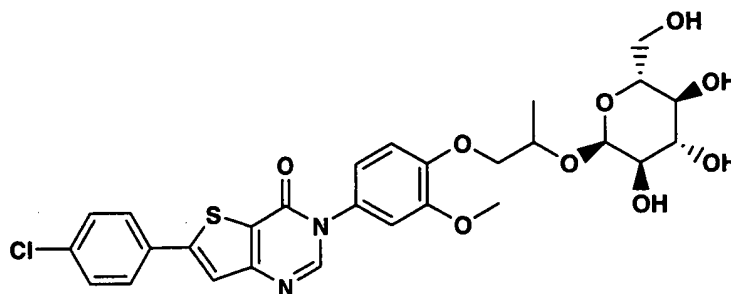
Ácido 5-(1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)propan-2-ilóxi)-5-oxopentanóico

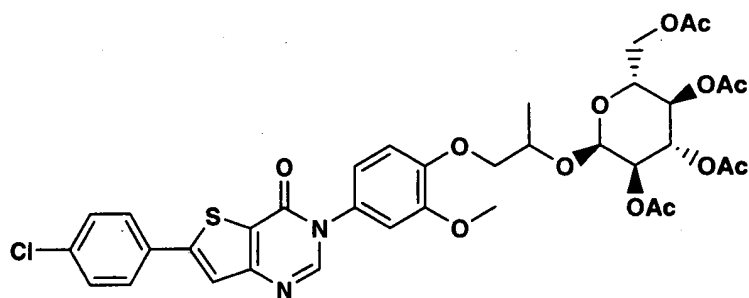


- 5 Uma solução do Exemplo 104 (100 mg, 0,225 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada a uma solução de hidreto de sódio (8,1 mg, 0,338 mmol) em DMF (2 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Anidrido glutárico (129 mg, 1,128 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A
- 10 mistura de reação foi despejada em uma solução de 1,0 N HCl (40 ml) e extraída com EtOAc (30 ml). A camada de EtOAc foi secada por sulfato de sódio e concentrada. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC (ODS, água-MeOH_TFA 90:10:0,1 a 10:90:0,1 gradiente) para fornecer o composto do título (114 mg, sólido branco). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,31 (q, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 4,25 (s, 2 H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 8,65 Hz, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,65 Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,65 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H); HPLC (Método nº1) 3,50 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 557 [M + H]⁺.

EXEMPLO 173

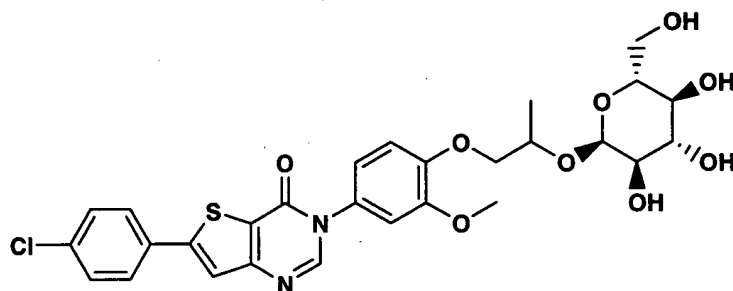
- 20 6-(4-Clorofenil)-3-(3-metóxi-4-(2-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triidróxi-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)propóxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona





A uma mistura do Exemplo 104 (100 mg, 0,225 mmol), carbonato de prata (311 mg, 1,12 mmol) e peneiras moleculares 4 Å (500 mg) em clorofórmio (7 ml) foi lentamente adicionada uma solução de acetobromo- α -D-glicose (232 mg, 0,564 mmol) em clorofórmio (3 ml). A mistura de reação
 5 foi agitada em refluxo durante 48 horas. O material precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado e submetido à ISCO cromatografia instantânea (sílica-gel/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 gradiente) para fornecer o composto do título (139 mg, 80 % de rendimento) como uma goma marrom.

Parte B.

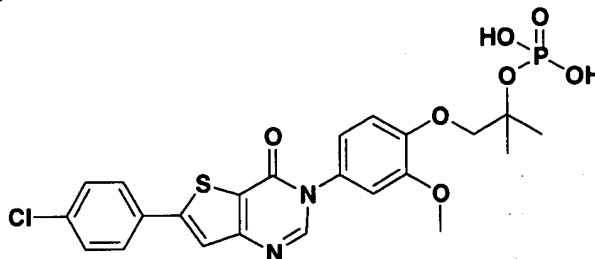


Sódio (75 mg, 3,12 mmols) foi adicionado em MeOH (3 ml) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de NaOMe assim preparada foi depois adicionada a uma solução do composto A (60 mg, 0,077 mmol) em MeOH (1 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi depois concentrada e o resíduo foi dissolvido em água (10 ml) e carregado em uma coluna ODS
 15 (10 g). A coluna foi inicialmente eluída com água e depois com 100 % água para 100 % MeOH gradiente para fornecer o composto do título (39 mg, 83 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (MeOD) δ ppm 1,20 - 1,32 (m, 3 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H),
 20 3,68 - 3,82 (m, 5 H), 3,90 - 4,04 (m, 2 H), 4,11 - 4,30 (m, 2 H), 4,33 - 4,59 (m, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,59 -

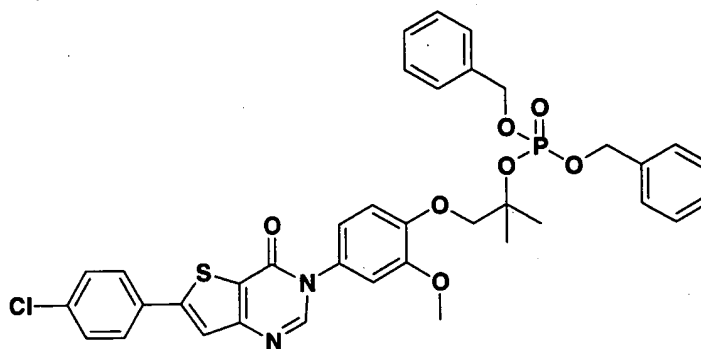
7,64 (m, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 2 H), 8,22 - 8,29 (m, 1 H); HPLC (Método nº2) 2,65 min tempo de retenção; MS (ES): m/z 605 [M + H]⁺.

EXEMPLO 174

Diidrogênio fosfato de 1-(4-(6-(4-Clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ila



Parte A. Fosfato de dibenzil de 1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ila

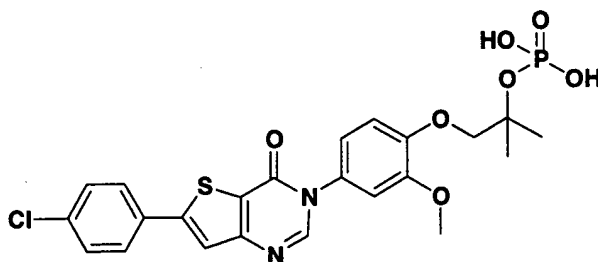


Uma suspensão de 6-(4-clorofenil)-3-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 82) (3,00 g; 6,56 mmols), 1,2,4-triazol (1,36 g; 19,7 mmols) e N,N-diisopropilfosforamidita de dibenzila (6,62 ml; 19,7 mmols) em 40 ml de CH₂Cl₂ foi aquecida em refluxo durante 16 h. A solução foi esfriada para a TA, 30 % H₂O₂ em água (4,00 ml; 35,3 mmols) foi adicionado e a solução agitada em TA durante 2,5 h. A solução foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com 1M metabissulfito de sódio, 1N HCl, água e salmoura, secada por MgSO₄ anídrico, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, Hexanos/EtOAc; 100:0 a 0:100 gradiente) para proporcionar 3,79 g (80 %) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,65 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,04 - 5,06 (m, 4H), 6,87 - 6,96 (m, 3H), 7,29 - 7,35 (m, 10H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H); ¹³C RMN

(CDCl₃) δ 22,56, 25,04, 56,08, 68,98, 69,03, 75,36, 82,87, 111,30, 113,91, 119,15, 120,87, 127,42, 127,67, 127,88, 128,33, 128,48, 129,47, 130,33, 131,54, 135,69, 136,07, 148,19, 149,10, 150,19, 151,63, 156,79, 157,37; HPLC (Método nº1) 4,85 min tempo de retenção, (100 %); MS (ES): m/z 717

5 [M + H]⁺.

Parte B.



Uma solução de fosfato de dibenzil de 1-(4-(6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metoxifenóxi)-2-metilpropan-2-ila (166 mg; 0,231 mmol) em 2 ml de TFA e 0,11 ml de água foi agitada em TA durante 2 h. A solução foi diluída com metanol e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC prep para proporcionar 59 mg (48 %) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,52 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 25,00, 56,42, 75,75, 79,18, 112,54, 113,80, 120,13, 122,12, 122,40, 128,25, 129,66, 130,47, 131,61, 134,67, 148,84, 149,52, 149,88, 150,18, 156,48, 157,82; HPLC (Método nº1) 3,73 min tempo de retenção, (98 %); MS (ES): m/z 537 [M + H]⁺.

EXEMPLOS DE 175 A 207

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
175	104	Éster de L-alanina	514	2,91 Método nº 1	^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,34 (d, 3H), 1,37-1,41 (m, 3H), 3,77 (d, 3H), 4,08-4,25 (m, 3H), 5,25-5,32 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (br s, 3H), 8,39 (s, 1H)
176	104	761232 D-valina	542	Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,92 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7,15 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,45 (br s, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 3,30 (d, J = 4,49 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,08-4,19 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,24 Hz, 2,19 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
177	104	Éster de α -Me-Ala	528	2,92 Método nº 1	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,34 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,79 Hz, 2,64 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,33 (br s, 2H), 8,38 (s, 1H)
178	104	Éster de L-lisina	571	2,40 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25-1,84 (m, 13H), 2,63-2,72 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 2H), 5,33-5,41 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,14 (d, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
179	104	Éster de L-aspartato	558	2,89 Método nº 1	^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,15-1,25 (m, 3H), 1,79 (br s, 1H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,41-2,75 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,78-4,35 (m, 3H), 5,04-5,15 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,25$ Hz, 1,65 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H)
180	104	Éster de L-glutamato	558	2,89 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25-1,46 (m, 4H), 2,23 (br s, 2H), 2,63 (br s, 2H), 3,79 (d, 3H), 4,14-4,24 (m, 3H), 5,41-5,47 (m, 1H), 6,90-7,02 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,60 (d, 3H), 8,11 (br s, 2H), 8,56 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
181	104	Éster de Glicina	500	3,00 Método nº 1	¹ H RMN (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ 1,42 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (d, J = 4,95 Hz, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 8,80 Hz, 2,75 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H)
182	104	Éster de Phe	590	3,26 Método nº 1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,32-1,40 (m, 3H), 1,48 (br s, 2H), 2,88-3,11 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,85 (d, 3H), 4,00-4,16 (m, 2H), 5,32-5,36 (m, 1H), 6,91-7,02 (m, 3H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
183	104	Éster de Prolina	540	2,99 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,40 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 1,71-1,95 (m, 3H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,87 (d, 3H), 4,08-4,18 (m, 2H), 5,33-5,41 (m, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (d, 1H)
184	104	Éster de Leu	556	3,23 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,91-0,96 (m, 6H), 1,39-1,47 (m, 6H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,87 (d, 3H), 4,07-4,19 (m, 2H), 5,32-5,38 (m, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	Prome- di- camen- to do Exem- plo nº	Promedi- ca-mento	Es- pec de Mas- sa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
185	104	'634 ácido de éster de meio oxalato	515	4,49	¹ H RMN (CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ 1,49 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 4,14-4,24 (m, 2H), 5,41-5,45 (m, 1H), 6,92-7,08 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 8,18 (m, 1H)
186	104	'634 ácido de éster de meio malonato	529	4,22	¹ H RMN (CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ 1,43 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 4,13-4,23 (m, 2H), 5,34-5,41 (m, 1H), 6,96- 7,13 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,23 (m, 1H)
187	104	'634 éster de meio succinato	543	3,47***	¹ H RMN (THF-D8) δ ppm 1,35 (d, 3 H), 2,42 - 2,51 (m, 4 H), 3,81 - 3,88 (m, 3 H), 4,01 - 4,16 (m, 2 H), 4,67 - 4,76 (m, 1 H), 5,19 - 5,29 (m, 1 H), 6,93 - 6,99 (m, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,78 - 7,87 (m, 2 H), 8,16 - 8,23 (m, 1 H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
188	105	Éster de L-valina	542	2,84 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,92 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7,15 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,45 (br s, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 3,30 (d, J = 4,49 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,08-4,19 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,24 Hz, 2,19 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)
189	105	OPO(OH) ₂	523	3,70 Método nº 1	^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,35 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 2H), 4,55 (br s, 1H), 7,03 (dd, J = 8,25 Hz, 1,10 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Especie de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
190	106	Éster de L-valina	542	2,78 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,92 (d, J = 7,15 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,50 (br s, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 3,31 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,06-4,16 (m, 2H), 5,34-5,42 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,25 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)
191	82	Éster de L-alanina	528	3,03 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,31 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,53 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,25 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,35 Hz, 2,64 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
192	82	Éster de L-valina	556	3,15 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,05-1,08 (m, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 1H), 3,75 (br d, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,21-4,30 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,86 (br s, 2H), 8,37 (s, 1H)
193	82	Éster de Glicina	514	3,69 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,42 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,24$ Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
194	82	Éster de Phe	604	3,34 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,59 (s, 6H), 1,70 (s, 2H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,14-4,19 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 5H), 7,44 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)
195	82	482 ácido de éster de meio glutarato	571	4,82 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,31 (q, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 4,25 (s, 2 H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 7,04 (d, $J=8,65$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,45 (d, $J=8,65$ Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,66 (d, $J=8,65$ Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H)
196	83	Éster de Glicina	502	2,91 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,54 (br s, 2H), 1,62 (s, 6H), 3,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,10 (s, 1H)

Exemplo nº	Prome- di- camen- to do Exem- plo nº	Promedi- ca-mento	Es- pec de Mas- sa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
197	84	Éster de Glicina	498	3,05 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,54 (br s, 2H), 1,63 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H)
198	85	Éster de Glicina	518	3,13 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,53 (br s, 2H), 1,64 (s, 6H), 3,39 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,80 Hz, 2,20 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H)
199	86	Éster de Glicina	484	2,83 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 1,54 (br s, 2H), 1,61 (s, 6H), 3,37 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

Exemplo nº	Prome- di- camen- to do Exem- plo nº	Promedi- ca-mento	Es- pec de Mas- sa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
200	148	Éster de L- Valina	5,96	3,23 Método nº1	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,93 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,15 Hz, 3H), 1,58 (br s, 2H), 2,07-2,15 (m, 1H), 3,41 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,31-4,49 (m, 2H), 5,79-5,87 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,24 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)
201	139	Éster de bis-L- Valina	657	2,13 Método nº 1	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,90-1,02 (m, 12H), 1,55 (br s, 4H), 1,98-2,11 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,86 (d, 3H), 4,23-4,26 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 5,50-5,51 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,24 Hz, 2,20 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
202	161	Éster de Glicina	512	6,96 Método nº6	¹ H RMN RMN (CDCl ₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,91 (m + s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,55 (s, 6H)
203	158	Éster de L-Valina	558	3,13 Método nº1	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 0,89-0,94 (m, 3H), 0,97-1,02 (m, 3H), 1,39-1,41 (m, 3H), 1,55 (br s, 2H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,08-5,17 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Espec de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
204	160	Éster de L-Valina	540	3,18 Método nº 1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,92-1,04 (m, 6H), 1,29-1,31 (m, 3H), 1,54 (br s, 2H), 1,79-2,15 (m, 3H), 2,62-2,79 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,99-5,06 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,26 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,14 (d, 1H)
205	159	Éster de L-Valina	528	3,50 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,89-0,94 (m, 3H), 0,97-1,02 (m, 3H), 1,39-1,41 (m, 3H), 1,56 (br s, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 5,11-5,17 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

Exemplo nº	Promediamento do Exemplo nº	Promediamento	Especie de Massa M+H	HPLC retenção (min)	H RMN
206	152	Éster de L-Valina	610	3,15 Método nº1	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,090 (t, 3H), 1,00 (t, 3H), 1,51 (br s, 2H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,87 (d, 3H), 4,19 (t, 2H), 5,51-5,60 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)
207	153	Éster de L-Valina	560	3,27	^1H RMN (CDCl_3) δ 0,090-1,02 (m, 6H), 1,52 (br s, 2H), 2,03-2,13 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,87 (d, 3H), 4,26-4,29 (m, 2H), 4,65-4,84 (m, 2H), 5,42-5,50 (m, 1H), 6,92-7,07 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H)

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Ensaio de Ligação ao Radioligando para Avaliação da Atividade do MCHR1

As membranas das células HEK-293 estavelmente transfectadas que expressam um receptor (E4Q, A5T) hMCHR1 modificado foram preparadas pela homogeneização *dounce* e centrifugação diferencial. As experi-

ências de ligação foram realizadas com 0,5 - 1,0 ug da proteína da membrana incubada em um total de 0,2 ml em 25 mM HEPES (pH 7,4) com 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, e 0,1 % BSA (Tampão de Ligação) durante 90 min. Para os ensaios de ligação por competição, as reações foram realizadas na presença de 0,06 a 0,1 nM [Fe¹³, [¹²⁵I]Tir¹⁹]-MCH e concentrações crescentes de moléculas deteste não rotuladas. As reações foram concluídas pela filtração a vácuo rápida sobre placas GFC Unifilter de 96 cavidades pré-revestidas com 0,075 ml de tampão de ligação contendo 1 % BSA, e lavadas 3 vezes com 0,4 ml de Fosfo-Salina tamponada (pH 7,4) contendo 0,01 % TX-100. Os filtros foram secados, 0,05 ml de microscint 20 foi adicionado em cada cavidade e a radioatividade foi subsequentemente quantificada pela contagem por cintilação em um contador de cintilação de microplaca Top-Count® (Packard). As constantes de inibição foram determinadas pela análise dos quadrados mínimos não lineares usando uma equação logística de quatro parâmetros.

UTILIDADES E COMBINAÇÕES

Utilidades

Os compostos do presente pedido podem ser administrados aos mamíferos, preferivelmente seres humanos, para o tratamento de uma variedade de condições e distúrbios, incluindo, mas não são limitados a eles, distúrbios metabólicos e de alimentação, assim como as condições associadas com os distúrbios metabólicos (por exemplo, obesidade, diabetes, arteriosclerose, hipertensão, doença do ovário policístico, doença cardiovascular, osteoartrite, distúrbios dermatológicos, hemostasia da glicose deteriorada, resistência a insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, coletitise, condições dislipidêmicas, bulimia nervosa e distúrbios compulsivos da alimentação); distúrbios do sono; e distúrbios psiquiátricos, tais como depressão, ansiedade, esquizofrenia, abuso de substâncias, cognição acentuada e doença de Parkinson.

Os compostos descritos no presente pedido podem ser usados para intensificar os efeitos dos agentes de intensificação da cognição, tais como inibidores da acetilcolinesterase (por exemplo, tacrina), agonistas do

receptor-1 muscarínico (por exemplo, milamelina), agonistas nicotínicos, moduladores do receptor de ácido glutâmico (AMPA e NMDA), e agentes nootrópico (por exemplo, piracetam, levetiracetam). Exemplos de terapias adequadas para o tratamento da doença de Alzheimer e distúrbios cogniti-
5 vos para uso em combinação com os compostos do presente pedido incluem donepezil, tacrina, revastigraína, 5HT6, inibidores da gama secretase, inibi-
dores da beta secretase, bloqueadores do canal SK, bloqueadores Maxi-K e bloqueadores KCNQs.

Os compostos descritos no presente pedido podem ser usados
10 para intensificar os efeitos dos agentes usados no tratamento da doença de Parkinson. Exemplos de agentes usados para tratar a doença de Parkinson incluem: levodopa com ou sem um inibidor de COMT, medicamentos antiglu-
tamatergicos (amantadina, riluzol), antagonistas alfa-2 adrenérgicos tais co-
mo idazoxan, antagonistas de opiato, tais como naltrexona, outros agonistas
15 de dopamina ou moduladores de transporte, tais como ropinirol, ou pramipe-
xol ou fatores neurotróficos tais como fator neurotrófico derivado de glial (GDNF).

Combinações

O presente pedido inclui dentro de seu escopo composições
20 farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, uma quantidade
terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos de fórmula I, iso-
ladamente ou em combinação com um portador ou diluente farmacêutico.
Opcionalmente, os compostos do presente pedido podem ser usados isola-
damente, em combinação com outros agentes terapêuticos adequados úteis
25 no tratamento dos distúrbios anteriormente mencionados incluindo: agentes
antiobesidade; agentes antidiabéticos, supressores do apetite; agentes de
diminuição do colesterol/lipídeo, agentes de aumento do HDL, agentes de
intensificação da cognição, agentes usados para tratar a neurodegeneração,
agentes usados para tratar as condições respiratórias, agentes usados para
30 tratar os distúrbios intestinais, agentes antiinflamatórios; agentes anti-
ansiedade; antidepressivos; agentes anti-hipertensivos; glicosídeos cardí-
acos; e agentes antitumorais.

Tal(is) outro(s) agente(s) terapêutico(s) pode(m) ser administrado(s) antes de, simultaneamente com, ou seguinte a administração dos antagonistas do receptor de hormônio concentrador de melanina (MCHR) de acordo com o pedido.

- 5 Exemplos de agentes antiobesidade adequados para uso em combinação com os compostos do presente pedido incluem receptor de melanocortina (MC4R), moduladores do receptor de canabinóide, antagonistas do receptor secretagogo do hormônio do crescimento (GHSR), moduladores do receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1, e outros peptídeos derivado de Pre-proglucagon; antagonistas
- 10 de NPY1 ou NPY5, moduladores de NPY2 e NPY4, agonistas do fator de liberação da corticotropina, moduladores do receptor-3 (H3) de histamina, inibidores de α P2, moduladores de PPAR gama, moduladores de PPAR delta, inibidores da acetil-CoA carboxilase (ACC), inibidores de 11- β -HSD-1,
- 15 moduladores do receptor de adinopectina; agonistas de beta 3 adrenérgico, tais como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer) ou outros agonistas beta 3 conhecidos como divulgados nas Patentes U.S. nºs 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 e 5.488.064, um beta
- 20 modulador do receptor de tiróide, tal como um ligando do receptor de tiróide como divulgado na WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) e WO 00/039077 (KaroBio), um inibidor da lipase, tal como orlistat ou ATL-962 (A-lizyme), agonistas do receptor de serotonina, (por exemplo, BVT-933 (Biovitrum)), inibidores da reabsorção de monoamina ou agentes de liberação, tais
- 25 como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol, agentes anoréticos tais como topiramato (Johnson & Johnson), CNTF (fator neurotrófico ciliar)/Axokine® (Regeneron), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), leptina e moduladores do receptor de leptina, ou antagonistas do receptor de
- 30 canabinóide-1, tais como SR-141716 (Sanofi) ou SLV-319 (Solvay).

Exemplos de agentes anti-diabéticos adequados para uso em combinação com os compostos do presente pedido incluem: secretagogos

de insulina ou sensibilizadores de insulina, que podem incluir biguanidas, sulfonil uréias, inibidores da glicosidase, inibidores da aldose reductase, agonistas de PPAR γ tais como tiazolidinadionas, agonistas de PPAR α (tais como derivados de ácido fibríco), antagonistas ou agonistas de PPAR δ , agonistas duais de PPAR α/γ , inibidores de 11- β -HSD-1, inibidores da dipeptidil peptidase IV (DP4), inibidores de SGLT2 incluindo tapagliflozin e seragliflozin, inibidores do glicogênio fosforilase, e/ou meglitinidas, assim como insulina, e/ou peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1), agonista de GLP-1, e/ou um inibidor de PTP-1B (inibidor da proteína tirosina fosfatase-1B).

10 O agente antidiabético pode ser um agente antiiperglicêmico oral preferivelmente uma biguanida tal como metformina ou fenformina ou sais destes, preferivelmente metformina HCl. Onde o agente antidiabético for uma biguanida, os compostos do presente pedido serão empregados em uma relação de peso para biguanida dentro da faixa de cerca de 0,001:1 a
15 cerca de 10:1, preferivelmente de cerca de 0,01:1 a cerca de 5:1.

O agente antidiabético pode também preferivelmente ser uma uréia de sulfonila tal como gliburide (também conhecido como glibenclamida), glimepiride (divulgado na Patente U.S. nº 4.379.785), glipizida, gliclazida ou clorpropamida, outras sulfoniluréias conhecidas ou outros agentes anti-
20 hiper-glicêmicos que atuam no canal dependente de ATP das células beta, com gliburida e glipizida sendo preferidos, que podem ser administrados nas mesmas ou formas de dosagem oral ou em separado. O agente antidiabético oral pode também ser um inibidor da glicosidase tal como acarbose (divulgado na Patente U.S. nº 4.904.769) ou miglitol (divulgado na Patente U.S.
25 nº 4.639.436), que podem ser administrados nas mesmas formas de dosagem oral ou em uma forma separada.

Os compostos do presente pedido podem ser empregados em combinação com um agonista PPAR γ tal como um agente antidiabético oral tiazolidinadiona ou outros sensibilizadores de insulina (que possua um efeito
30 de sensibilidade à insulina em pacientes de NIDDM) tais como rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 da Mitsubishi (divulgado na Patente U.S. nº 5.594.016), GL-262570 da Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722,

Pfizer) ou darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), ou YM-440 (Yamanouchi), preferivelmente rosiglitazona e pioglitazona.

- 5 Os compostos do presente pedido podem ser empregados com um agonistas dual PPAR α / γ tal como MK-767/KRP-297 (Merck/Kyorin; como descrito em K. Yajima, et. al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 284: E966-E971 (2003)), AZ-242 (tesaglitazar; Astra-Zeneca; como descrito em B. Ljung, et. al., J. Lipid Res., 43, 1855-1863 (2002)); muraglitazar; ou os com-
10 postos descritos na patente US 6.414.002.

- Os compostos do presente pedido podem ser empregados em combinação com agentes anti-hiperlipidemia, ou agentes usados para tratar arteriosclerose. Um exemplo de um agente hipolipidêmico deve ser um inibi-
15 dor da HMG CoA reductase que inclui, mas não é limitado a eles, mevastatina e compostos relacionados como divulgado na Patente U.S. nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados como divulgado na Pa-
tente U.S. nº 4.231.938, pravastatina e compostos relacionados tais como divulgado na Patente U.S. nº 4.346.227, sinvastatina e compostos relaciona-
dos como divulgado nas Patentes U.S. nºs 4.448.784 e 4.450.171. Outros
20 inibidores da HMG CoA reductase que podem ser aqui empregados incluem, mas não são limitados a eles, fluvastatina, divulgado na Patente U.S. nº 5.354.772, cerivastatina divulgado nas Patentes U.S. nºs 5.006.530 e 5.177.080, atorvastatina divulgado nas Patentes U.S. nºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 e 5.686.104, pitavastatina (nisvastatina (NK-104) ou
25 itavastatina da Nissan/Sankyo), divulgado na Patente U.S. nº 5.011.930, Shionogi-Astra/Zeneca rosuvastatina (visastatina (ZD-4522)) divulgado na Patente U.S. nº 5.260.440, e compostos de estatina relacionados divulgados na Patente U.S. nº 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como divulgado na Patente U.S. nº 4.613.610, análogos de indeno
30 de derivados de mevalonolactona como divulgado no pedido PCT WO 86/03488, 6-[2-(substituído-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas e seus derivados como divulgado na Patente U.S. nº 4.647.576, SC-45355 da Searle (um de-

rivado de ácido pentanodióico 3-substituído) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como divulgado no pedido PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carbóxi-2-hidróxi-propano-fosfônico como divulgado na Patente Francesa Nº 2.596.393, pirrol 2,3-dissubstituído, derivados de furano e tiofeno como divulgados no Pedido de Patente Européia Nº 0221025, análogos de naftila de mevalonolactona como divulgado na Patente U.S. nº 4.686.237, octaidronaftalenos tais como divulgados na Patente U.S. nº 4.499.289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina) como divulgados no Pedido de Patente Européia Nº 0.142.146 A2, e derivados de quinolina e piridina divulgados nas Patentes U.S. nºs 5.506.219 e 5.691.322. Além disso, compostos de ácido fosfínico úteis na inibição de HMG CoA reductase adequados para uso nesta são divulgados na GB 2205837.

Os inibidores da sintetase do esqualeno adequados para uso aqui incluem, mas não são limitados a eles, α -fosfono-sulfonatos divulgados na Patente U.S. nº 5.712.396, aqueles divulgados por Biller, et al., J. Med. Chem., 31, 1869-1871 (1998) incluindo isoprenóide (fosfinil-metil)fosfonatos assim como outros inibidores da sintetase do esqualeno conhecidos, por exemplo, como divulgados nas Patentes U.S. nºs 4.871.721 e 4.924.024 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Além disso, outros inibidores da sintetase do esqualeno adequados para uso nesta incluem o pirofosfatos terpenóides divulgados por P. Ortiz de Montellano, et al., J. Med. Chem., 20, 243-249 (1977), o análogo de farnesil difosfato A e análogos de pirofosfato de pré-esqualeno (PSQ-PP) como divulgados por Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976), fosfinilfosfonatos relatados por McClard, R.W. et al., J. Am. Chem. Soc., 109, 5544 (1987) e ciclopropanos relatados por Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Outros agentes hipolipidêmicos adequados para uso aqui incluem, mas não são limitados a eles, derivados de ácido fíbrico, tais como fenofibrato, genfibrozila, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato e outros

- mais, probucol, e compostos relacionados como divulgado na Patente U.S. nº 3.674.836, probucol e genfibrozila sendo preferidos, sequestrantes do ácido biliar tais como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (SECHOLEX, POLICEXIDE) e colestagel (Sankyo/Geltex), assim como lipostabil
- 5 (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina N-substituída), imanixil (HOE-402), tetraidrolipstatina (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 e CL-283,546 (derivados de uréia dissubstituídos), ácido
- 10 nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tais como divulgados na Patente U.S. nº 4.759.923, poli(cloreto de dialildimetilamônio) de amina quaternário e ionenos tais como divulgados na Patente U.S. nº 4.027.009, e outros agentes de diminuição do colesterol no soro conhecidos.
- 15 O outro agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de ACAT (que também possui atividade anti-aterosclerose) tal como divulgado na, Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-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
- 20 (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., 16 (1), 16-30 (1998); "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med.
- 25 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 Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et
- 30 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. Inhibi-

tors 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), ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd),
 5 assim como F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 e YIC-C8-434.

O agente hipolipidêmico pode ser um supra-regulador da atividade do receptor de LDL tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e LY295427 (Eli Lilly). O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor da absorção do colesterol preferivelmente SCH48461 da Schering-Plough (ezetimibe) assim como aqueles divulgados em Atherosclerosis 115, 45-63 (1995)
 10 e J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

O outro agente de lipídeo ou agente demodulação do lipídeo pode ser um inibidor da proteína de transferência de colesterol (CETP) tal como CP-529,414 da Pfizer assim como aqueles divulgados no WO/0038722 e na EP 818448 (Bayer) e EP 992496, e SC-744 e SC-795 da Pharmacia, assim como CETi-1 e JTT-705.
 15

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor do co-transportador de ileal Na^+ /ácido biliar tal como divulgado em in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999). O inibidor de ATP citrato liase que pode ser empregado na combinação do pedido pode incluir, por exemplo, aqueles divulgados na Patente U.S. nº 5.447.954.
 20

O outro agente de lipídeo também inclui um composto de fitoestrogênio tal como divulgado no WO 00/30665 incluindo proteína de soja isolada, concentrado de proteína de soja ou farinha de soja assim como uma isoflavona tal como genisteína, daidzeína, gliciteína ou equol, ou fitosteróis, fitostanol ou tocotrienol como divulgado no WO 2000/015201; um inibidor da absorção do colesterol beta-lactama tal como divulgado na EP 675714; um supra-regulador de HDL tal como um agonista de LXR, um α -agonista de PPAR e/ou um agonista de FXR; um promotor do catabolismo de LDL tal
 25 como divulgado na EP 1022272; um inibidor da troca de sódio-próton tal como divulgado na DE 19622222; um indutor do receptor de LDL ou um glicossídeo esteroideal tal como divulgado na Patente U.S. nº 5.698.527 e GB
 30

2304106; um anti-oxidante tal como beta-caroteno, ácido ascórbico, α -tocoferol ou retinol como divulgado no WO 94/15592 assim como Vitamina C e um agente anti-homocisteína tal como ácido fólico, um folato, Vitamina B6, Vitamina B12 e Vitamina E; isoniazid como divulgado no WO 97/35576; um
 5 inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da HMG-CoA sintase, ou um inibidor da lanosterol demetilase como divulgado no WO 97/48701; um agonista de PPAR δ para tratamento de dislipidemia; ou um esterol que regula a proteína-I de ligação ao elemento (SREBP-1) como divulgado no WO 2000/050574, por exemplo, um esfingolípídeo, tal como ceramida, ou esfingomielenase neutra (N-SMase) ou seu fragmento. Os agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina e rosuvastatina, assim como niacina e/ou colestagel.

Os compostos do presente pedido podem ser empregados em combinação com agentes anti-hipertensivos. Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para uso em combinação com os compostos do
 15 presente pedido incluem bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio (tipo L e/ou tipo T; por exemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, anlodipina e mibefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafen,
 20 clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanídeo, triantreneno, amiloride, espironolactona), inibidores de renina, inibidores de ACE (por exemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas do receptor de AT-1 (por exemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas do receptor de ET (por exemplo, sitaxsentan, atrsentan e compostos divulgados nas Patentes U.S. nºs
 5.612.359 e 6.043.265), antagonista Dual ET/AII (por exemplo, compostos divulgados no WO 00/01389), inibidores da endopeptidase neutra (NEP), inibidores da vasopepsidase (inibidores da dual NEP-ACE) (por exemplo,
 25 omapatrilat e gemopatrilat), e nitratos.

Os antagonistas do MCHR1 podem ser úteis no tratamento de outras doenças associadas com a obesidade, incluindo os distúrbios do so-

no. Portanto, os compostos descritos no presente pedido podem ser usados em combinação com produtos terapêuticos para o tratamento de distúrbios do sono. Exemplos de terapias adequadas para o tratamento de distúrbios do sono para uso em combinação com os compostos do presente pedido
5 incluem análogos de melatonina, antagonistas do receptor de melatonina, agonistas de ML 1 B, moduladores do receptor de GABA; moduladores do receptor de NMDA, moduladores do receptor de histamina-3 (H3), agonistas de dopamina e moduladores do receptor de orexina.

Os antagonistas do MCHR1 podem reduzir ou melhorar o abuso
10 de substâncias ou distúrbios de vício. Portanto, a combinação de moduladores do receptor de canabinóide com agentes usados para tratar os distúrbios de vício pode reduzir a necessidade de dose ou melhorar a eficácia dos produtos terapêuticos de distúrbio de vício correntes. Exemplos de agentes usados para tratar o abuso de substância ou distúrbios de vício são: inibidores da reabsorção da serotonina seletivos (SSRI), metadona, buprenorfina, nicotina e bupropion.
15

Os antagonistas do MCHR1 podem reduzir a ansiedade ou depressão; portanto, os compostos descritos neste pedido podem ser usados em combinação com agentes anti-ansiedade ou antidepressivos. Exemplos
20 de agentes antiansiedade adequados para uso na combinação com os compostos do presente pedido incluem benzodiazepinas (por exemplo, diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam e prazepam), agonistas do receptor de 5HT1A (por exemplo, buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona), e antagonistas do
25 fator de liberação da corticotropina (CRF).

Exemplos de classes adequadas de antidepressivos para uso em combinação com os compostos do presente pedido incluem inibidores da reabsorção de norepinefrina (tricíclicos de amina terciária e secundária), inibidores da reabsorção da serotonina seletiva (SSRIs) (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina), inibidores da monoamina oxidase (MAOIs) (isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina, selegilina), inibidores reversíveis da monoamina oxidase (RIMAs) (moclobemida), serotonina e inibidores da re-
30

absorção de norepinefrina (SNRIs) (venlafaxina), antagonistas do receptor do fator de liberação da corticotropina (CRF), antagonistas de alfa-adrenorreceptores, e antidepressivos atípicos (bupropion, lítio, nefazodona, trazodona e viloxazina).

- 5 A combinação de um medicamento antipsicótico convencional com um antagonista do MCHR1 pode também intensificar a redução do sintoma no tratamento de psicose ou mania. Além disso, uma tal combinação pode permitir a rápida redução do sintoma, reduzir a necessidade para tratamento crônico com agentes antipsicóticos. Uma tal combinação pode também
- 10 reduzir a necessidade de dose antipsicótica eficaz, resultando na probabilidade reduzida do desenvolvimento da disfunção motora típica do tratamento antipsicótico crônico.

- Exemplos de agentes antipsicóticos adequados para uso em combinação com os compostos do presente pedido incluem as classes fenotiazina (clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina,
- 15 perfenazina e trifluoperazina), tioxantina (clorprotixeno, tiotixeno), dibenzazepina heterocíclica (clozapina, olanzepina e aripiprazol), butirofenona (haloperidol), difeílbutilpiperidina (pimozide) e indolona (molindolona) de agentes antipsicóticos. Outros agentes antipsicóticos com valores terapêuticos
- 20 potenciais em combinação com os compostos no presente pedido incluem loxapina, sulpirida e risperidona.

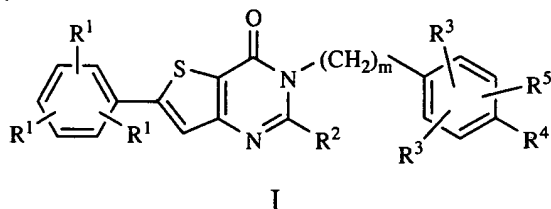
- A combinação dos compostos no presente pedido com medicamentos antipsicóticos convencionais pode também fornecer um efeito terapêutico intensificado para o tratamento de distúrbios esquizofrênicos, como
- 25 descrito acima para distúrbios maníacos. Como aqui usado, distúrbios esquizofrênicos incluem esquizofrenia paranóide, desorganizado, catatônico, não diferenciado e residual, distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoa-fetivo, distúrbio delusional, breve distúrbio psicótico e distúrbio psicótico não especificado. Exemplos de medicamento antipsicóticos adequados para
- 30 combinação com os compostos do presente pedido incluem os antipsicóticos mencionados acima, assim como antagonistas do receptor de dopamina, agonistas do receptor muscarínico, antagonistas do receptor de 5HT2A e

antagonistas do receptor de 5HT_{2A}/dopamina ou agonistas parciais (por exemplo, olanzepina, aripiprazol, risperidona, ziprasidona).

Deve ficar entendido que embora este pedido tenha sido aqui descrito em termos das modalidades específicas apresentadas com detalhes, tais modalidades são apresentadas por meio de ilustração dos princípios gerais do pedido, e o pedido não necessariamente limitado a estes. Certas modificações e variações em qualquer dado material, etapa de processo ou fórmula química serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica sem divergir do verdadeiro espírito e escopo do presente pedido, e todas as modificações e variações devem ser consideradas dentro do escopo das reivindicações que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal ou um estereoisômero ou um pro-
medicamento ou um solvato farmaceuticamente aceitável deste caracteriza-
do pelo fato de que possui a Fórmula I:



5 em que,

R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em
hidrogênio, halogênio, alquila inferior, cicloalquila inferior, arila, CF_3 , CN,
 NR^7R^7 , OR^6 e SR^6 ;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila
10 inferior;

R^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo em
hidrogênio, halogênio, alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidroxila ou $G-D^2-Z_n$,
em que R^4 e R^5 podem ser tomados juntos para formar um anel de 4 a 7 á-
15 tomos;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila,
halogênio, alquila inferior, cicloalquila inferior, CF_3 , SR^6 , alcóxi inferior, ciclo-
alcóxi inferior, CN, $CONR^7R^7$, SOR^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, CO_2R^6 ,
heteroarila, $NR^7SO_2R^6$ e COR^6 ;

20 m é um número inteiro de 0 a 1;

n é um número inteiro de 1 a 3;

G é selecionado do grupo consistindo em uma ligação direta, O,
S e CR^7R^7 ;

D^2 é selecionado do grupo consistindo em uma ligação direta,
25 alquila inferior, cicloalquila inferior e um heterociclo não básico de 4 a 6
membros;

Z é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,
hidroxila, alcóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalcóxi inferior, $OCOR^6$,

OCONR^7R^7 , CN , CONR^7R^7 , OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$, CO_2R^7 , heterociclo, heteroarila, $\text{OPO}(\text{OR}^6)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$ e COR^6 ;

R^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em
5 alquila inferior, cicloalquila inferior, heterociclo e heteroarila; e

R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila inferior e heterociclo, em que dois R^7 e o átomo a qual eles são ligados podem opcionalmente formar um anel de 4 a 7 átomos.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior e alcóxi inferior.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, pelo menos um R^1 é hidrogênio.

15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que, pelo menos um R^1 é selecionado do grupo consistindo em halogênio e alquila inferior.

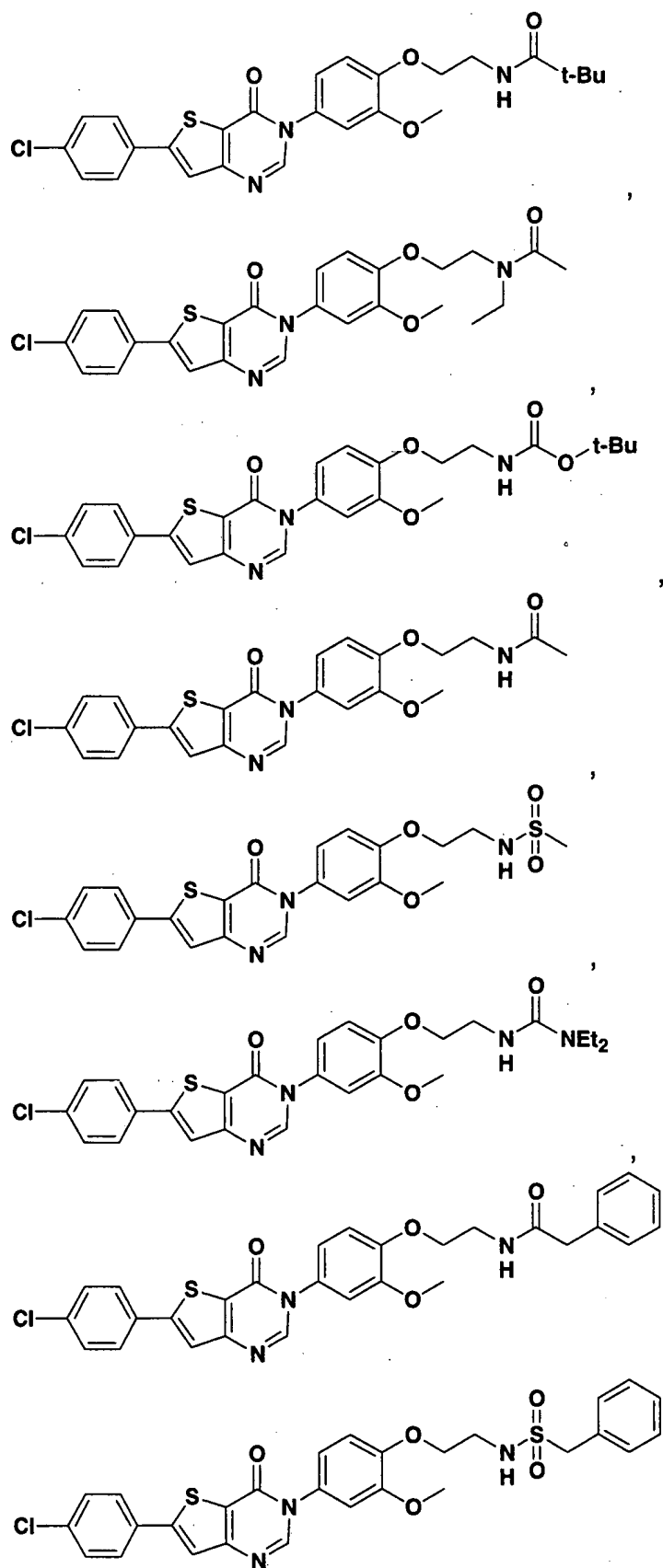
5. Composto de acordo a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o halogênio é cloro.

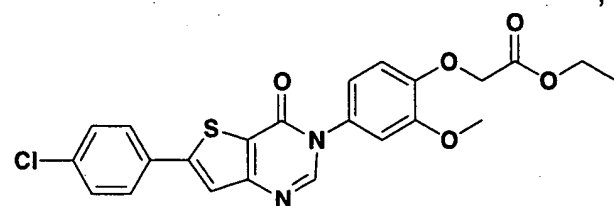
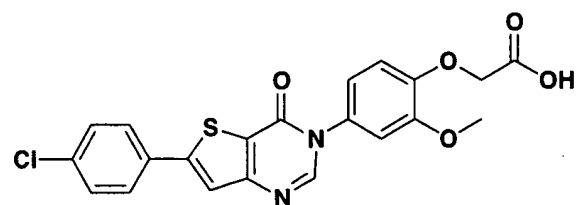
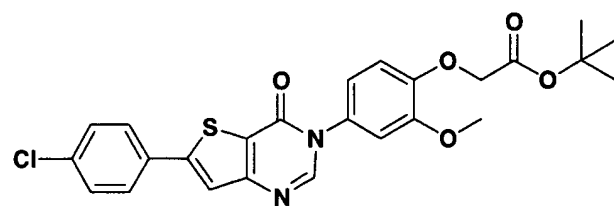
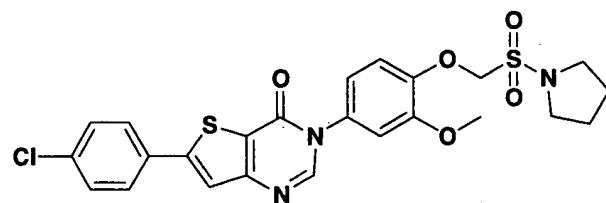
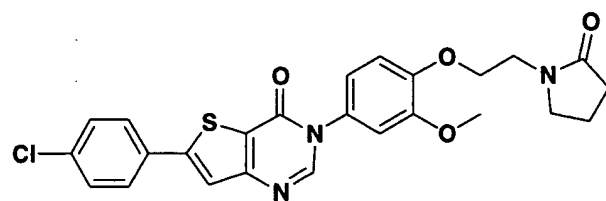
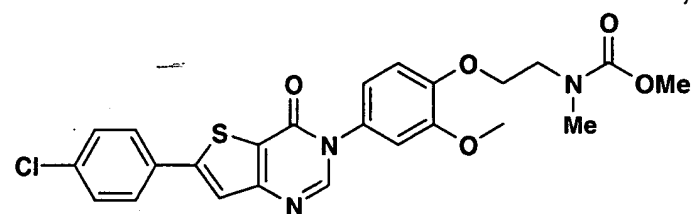
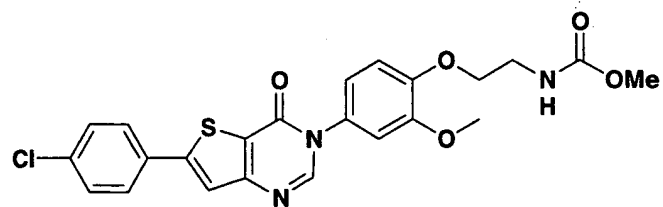
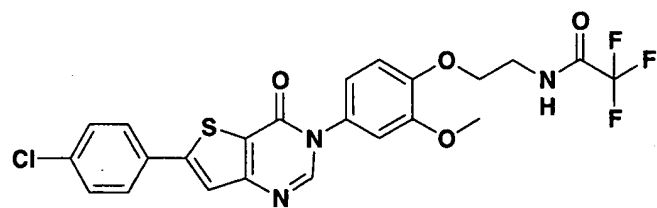
20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que, R^4 é $\text{G-D}^2\text{-Z}_n$; e n é um número inteiro de 1 a 2.

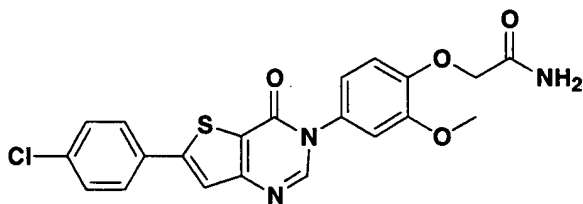
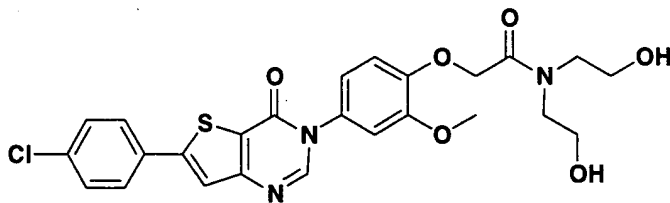
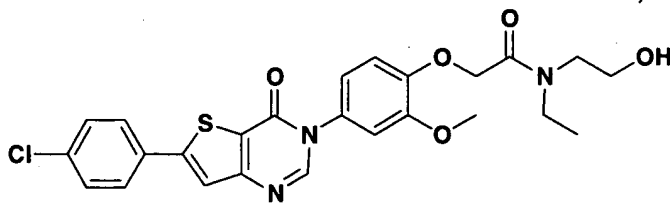
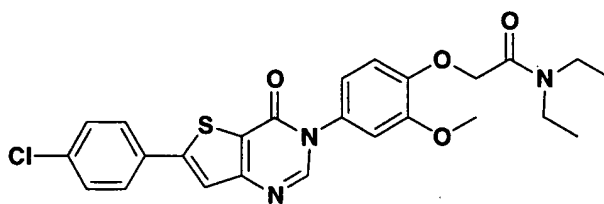
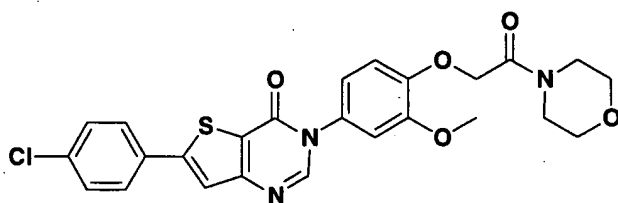
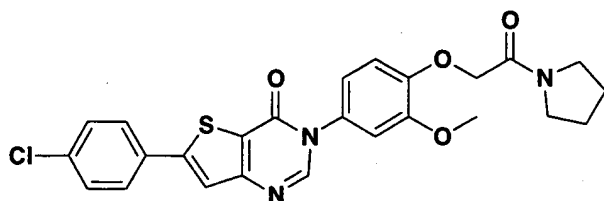
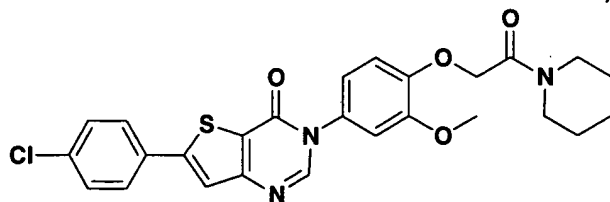
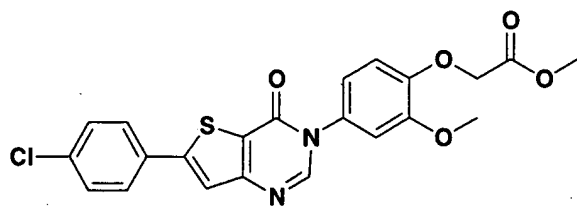
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que G é O .

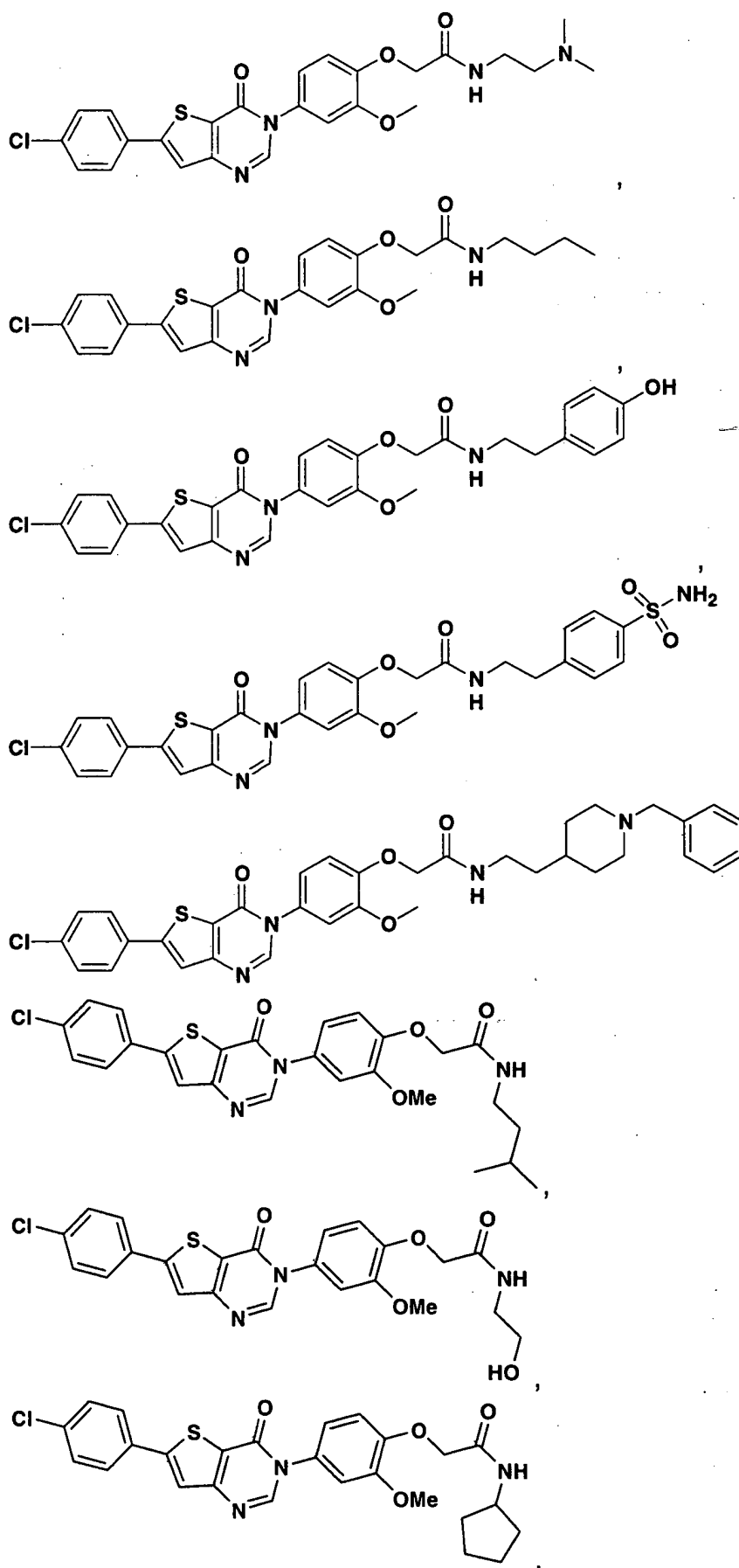
25 8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio e pelo menos um R^3 é hidrogênio.

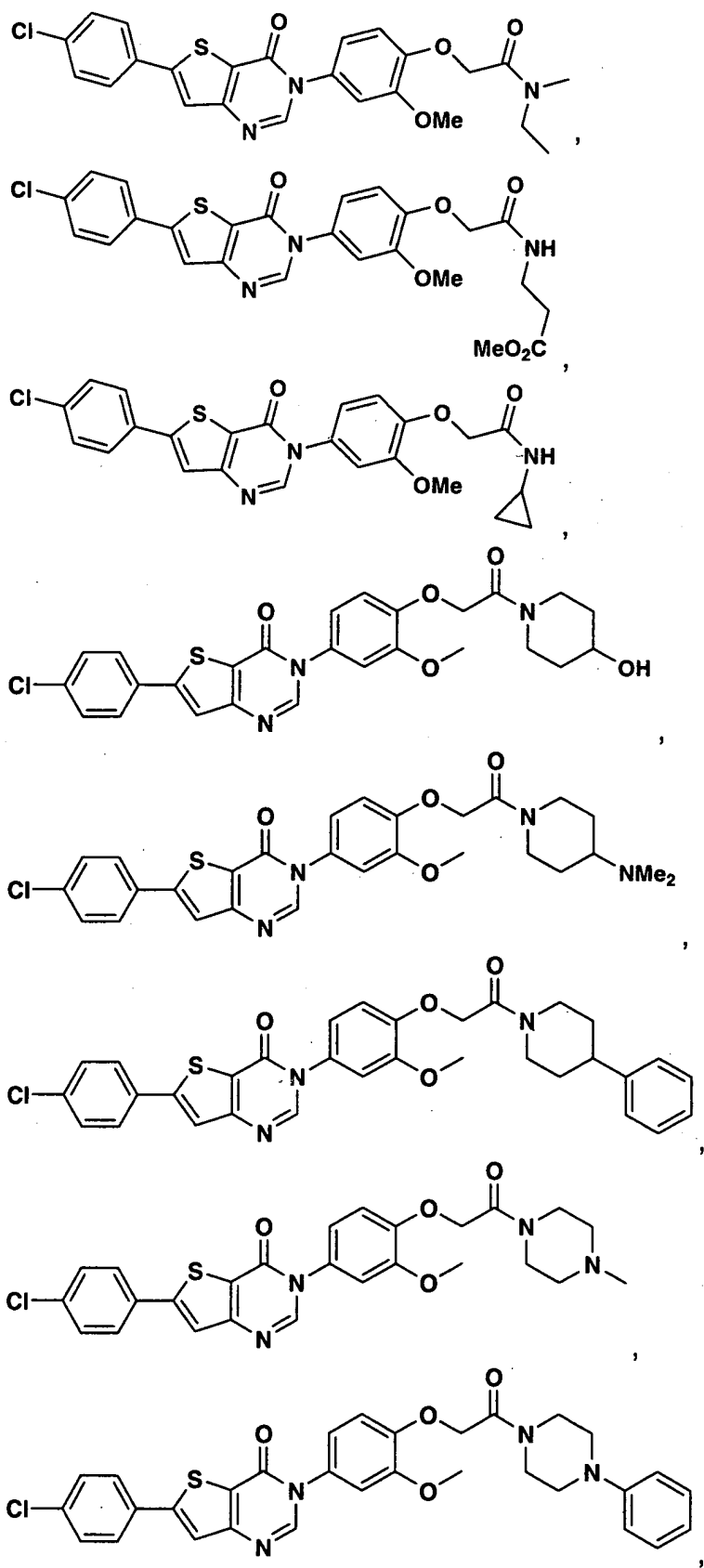
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em:
30

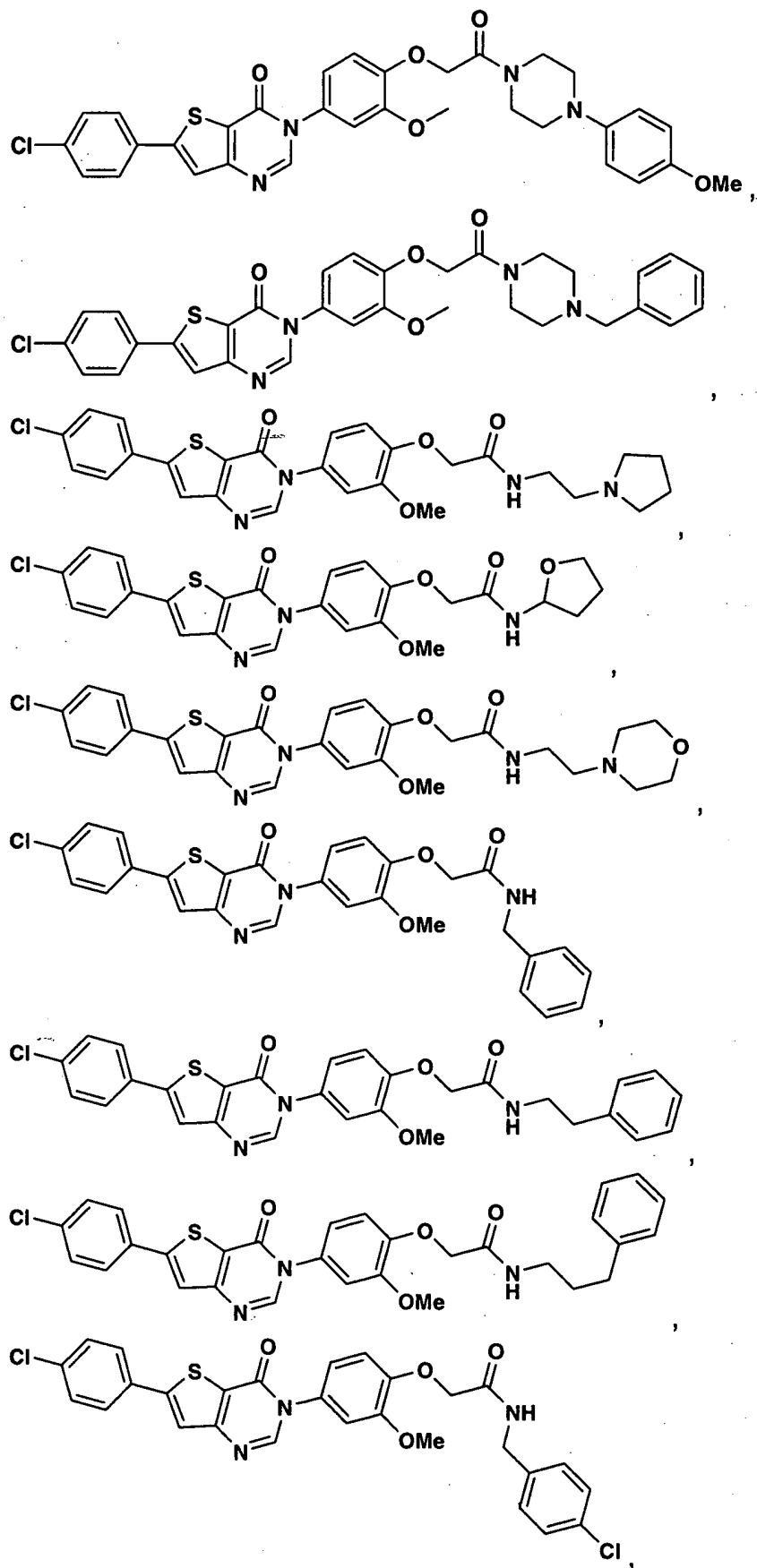


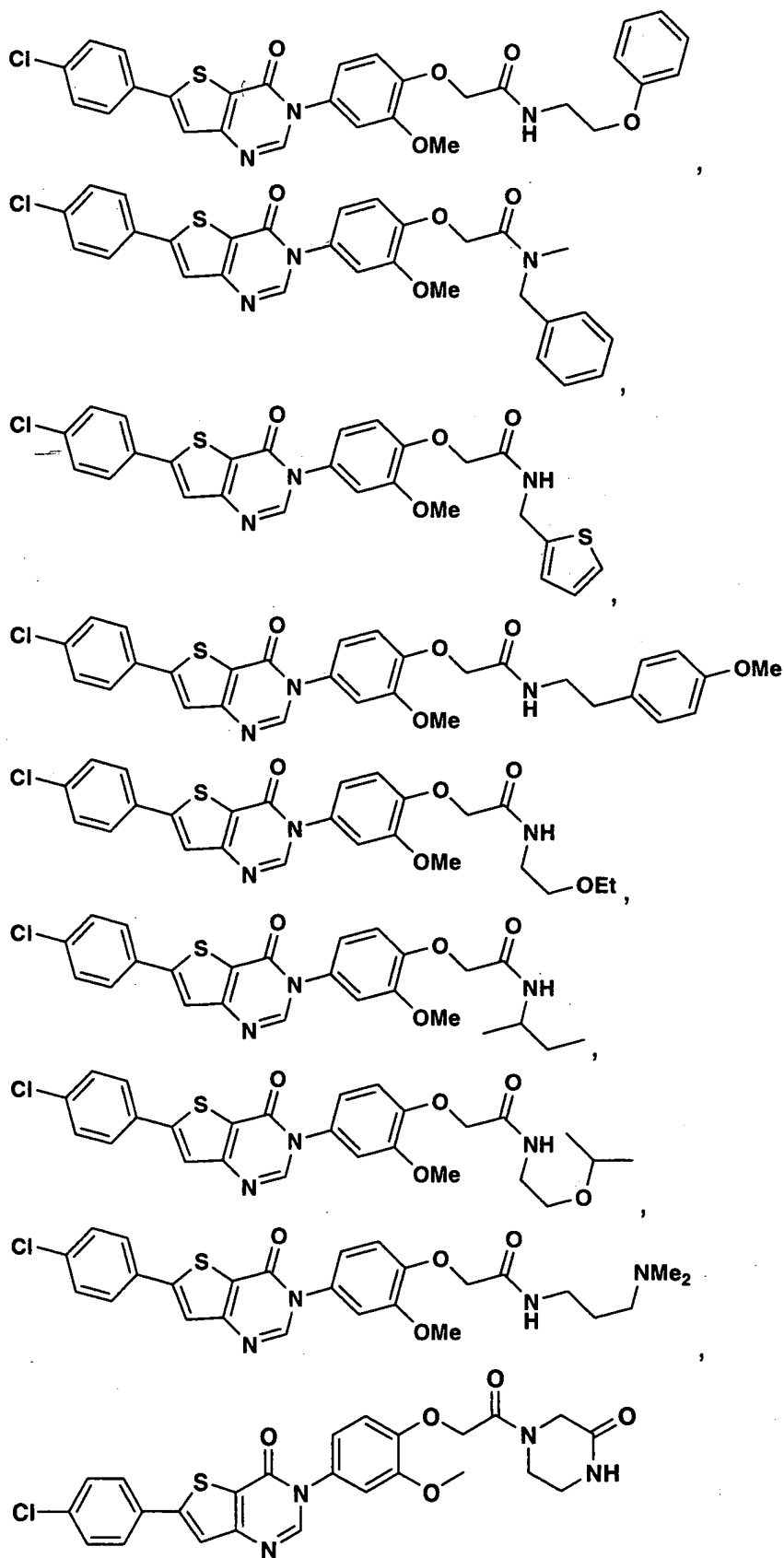


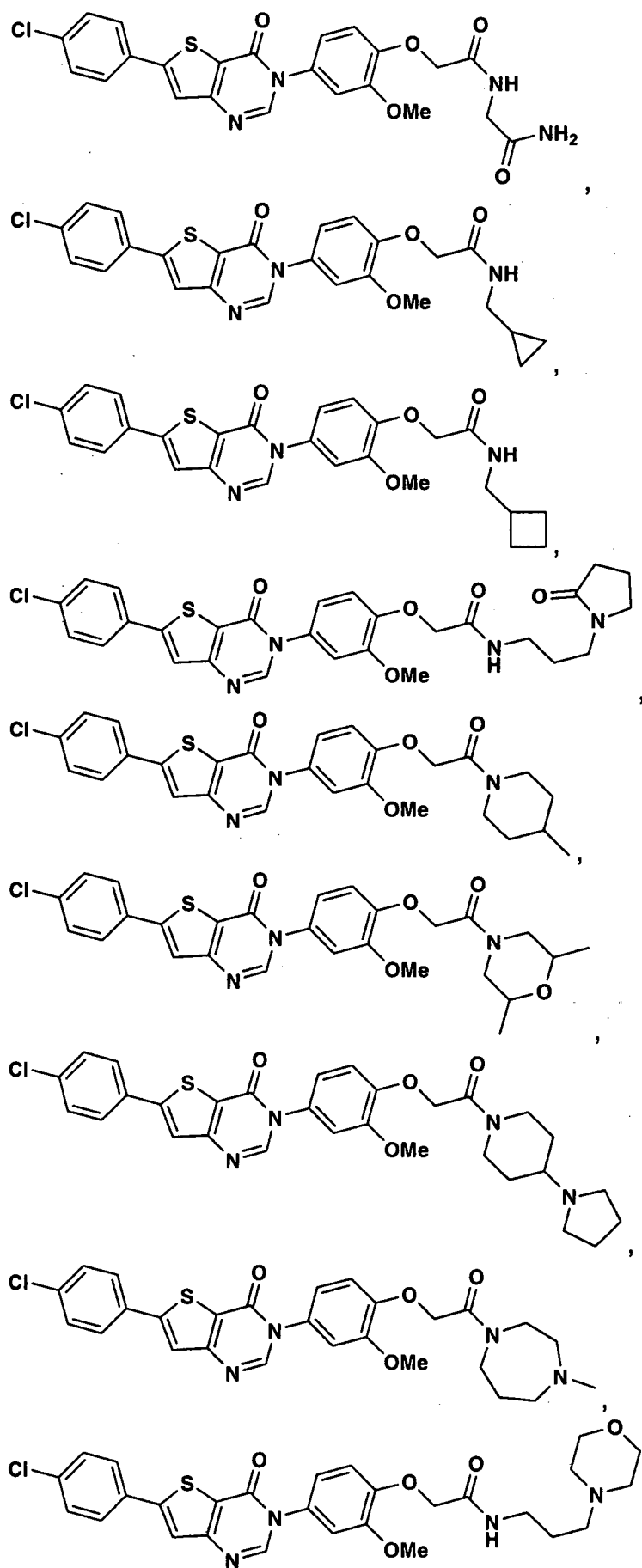


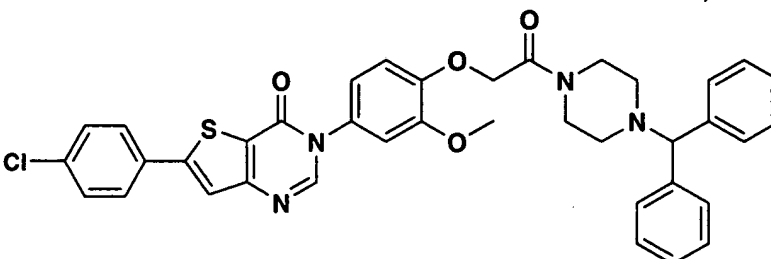
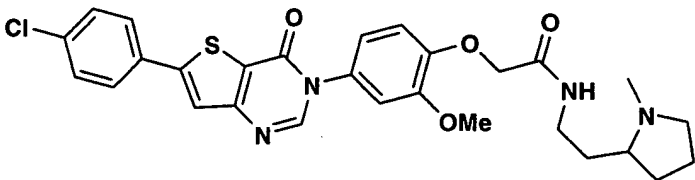
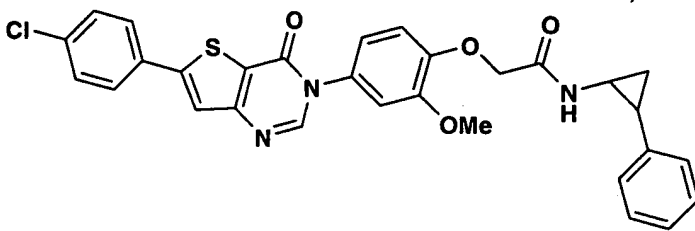
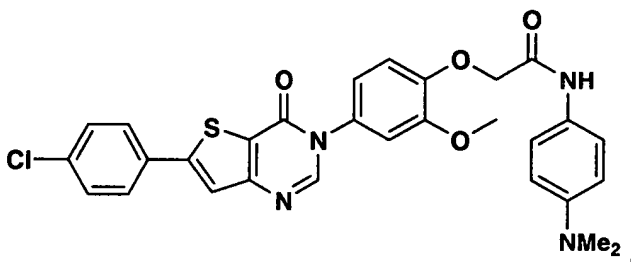
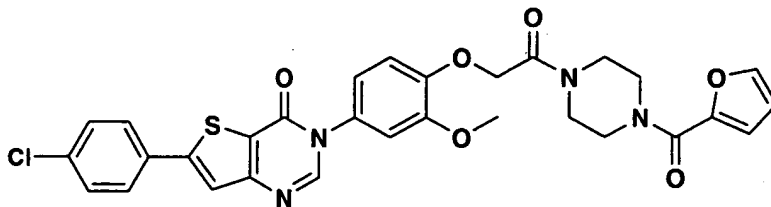
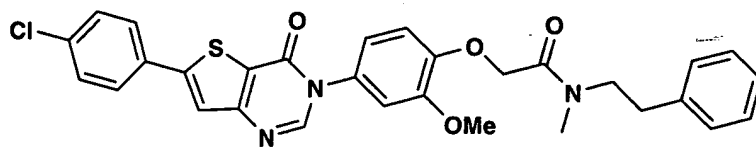
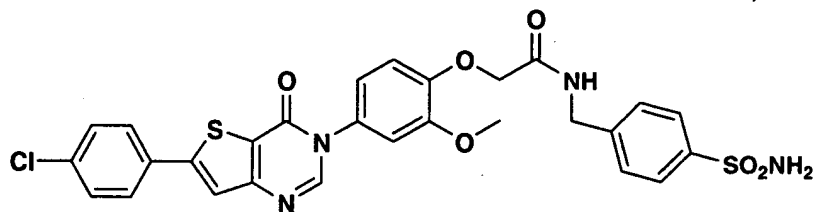
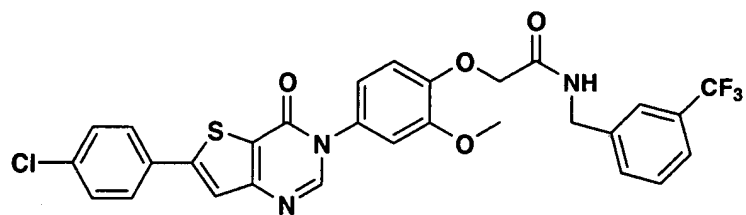


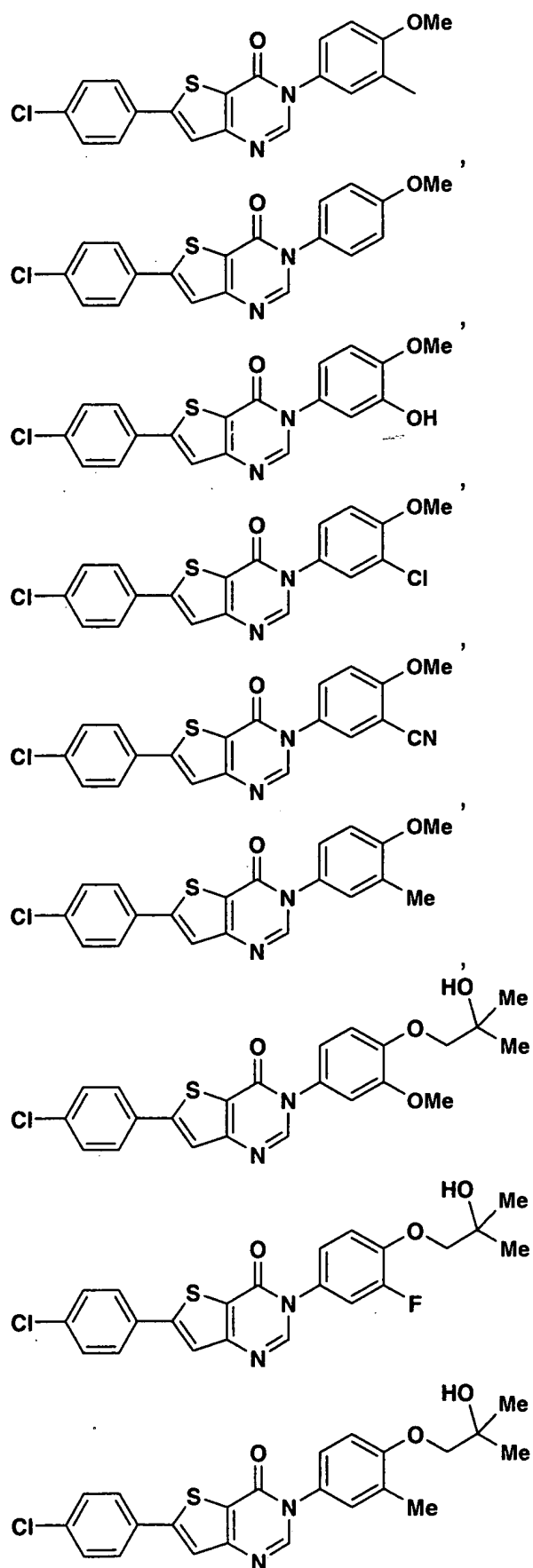


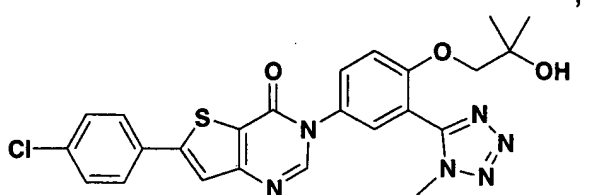
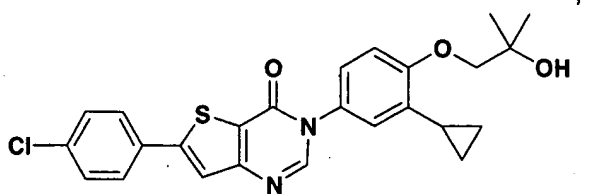
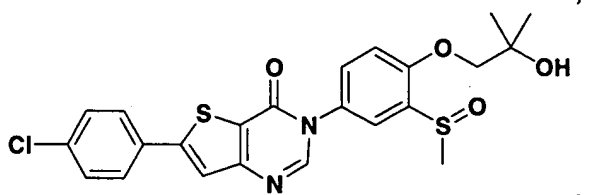
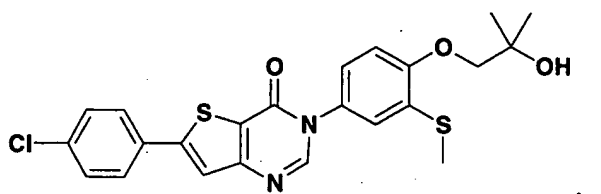
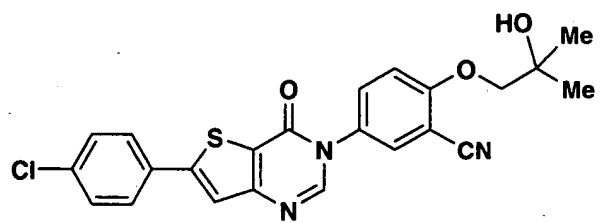
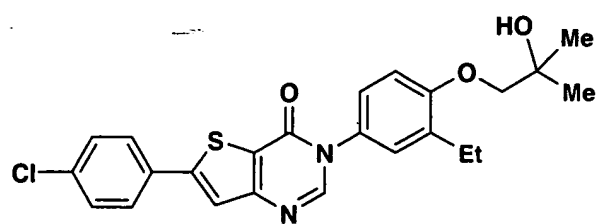
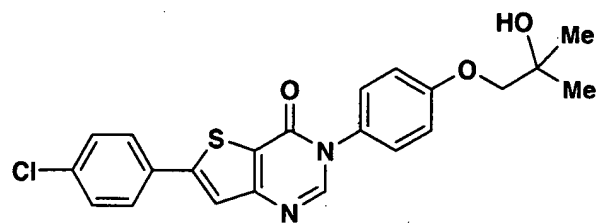
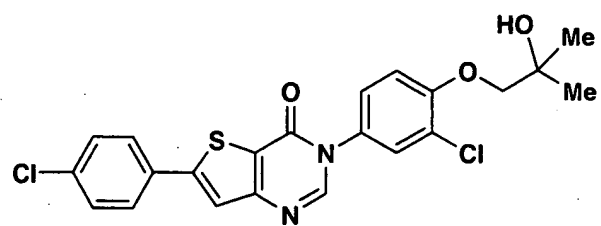


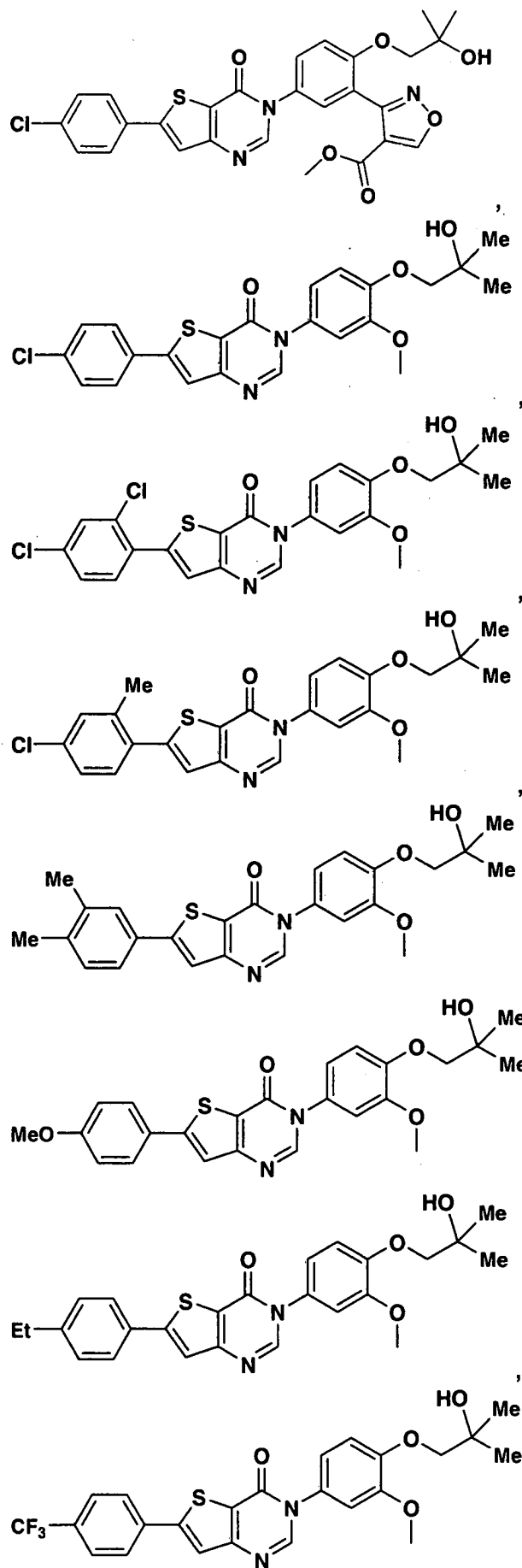


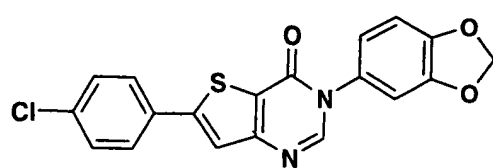
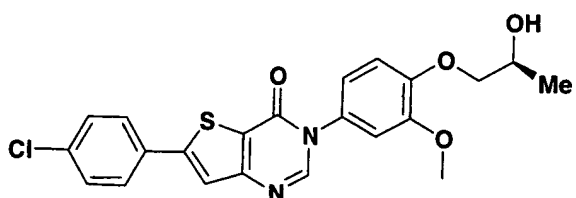
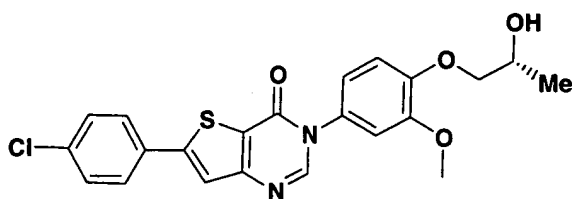
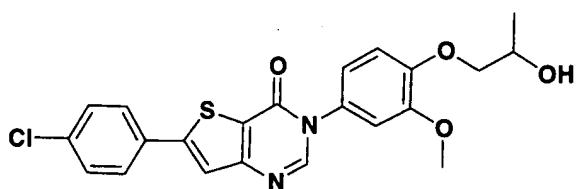
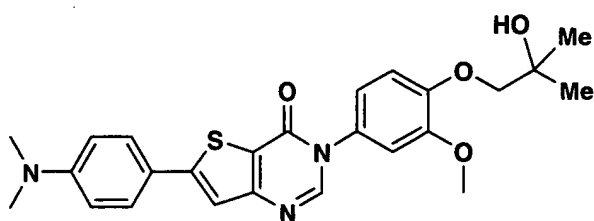
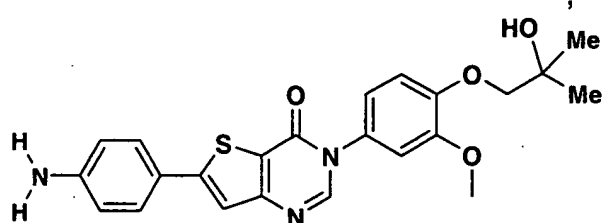
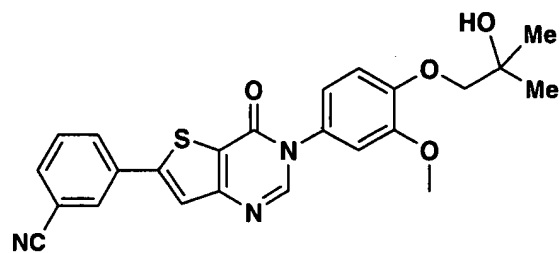
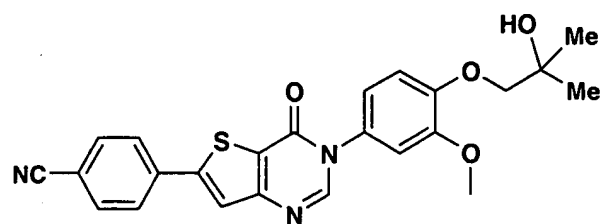


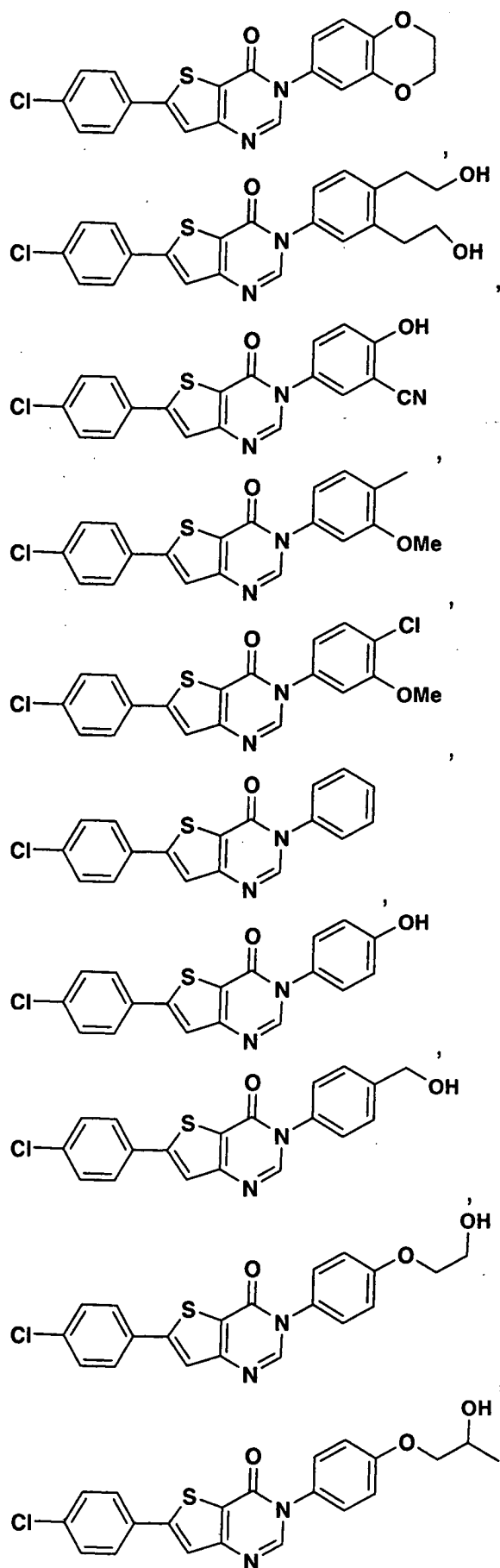


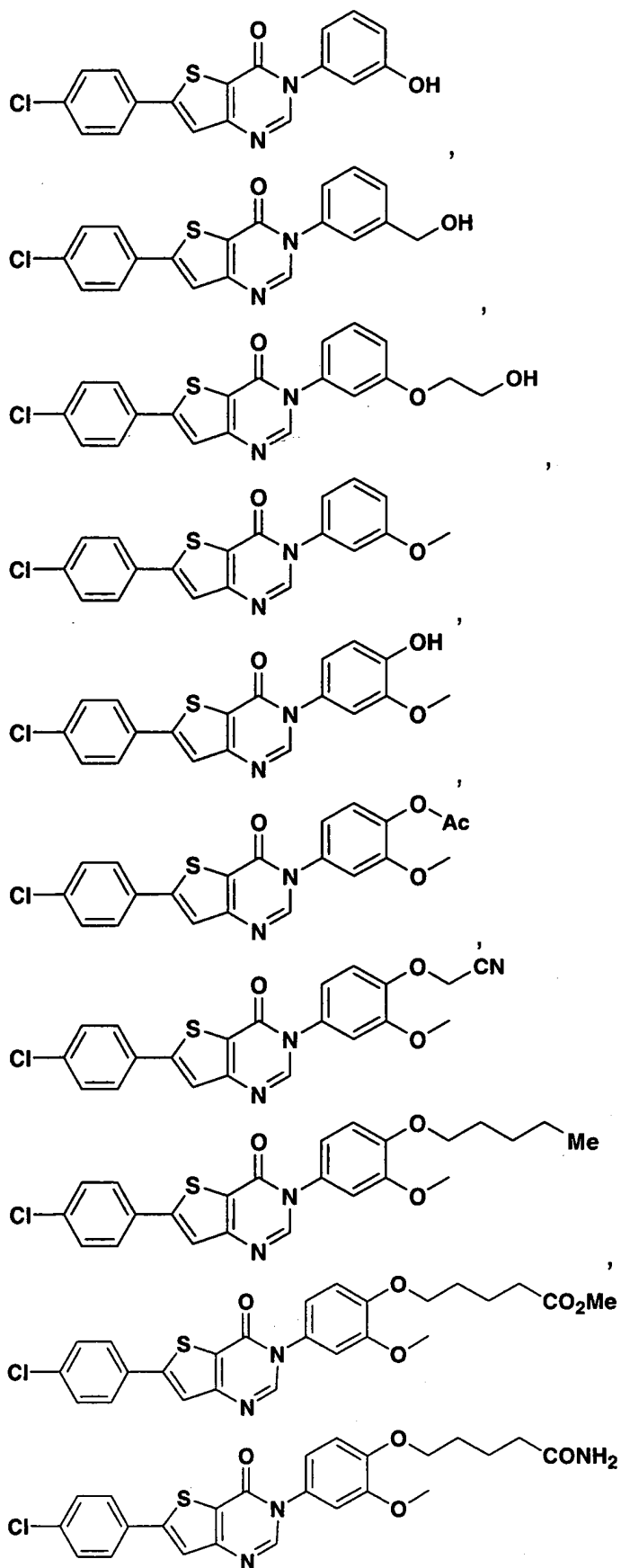


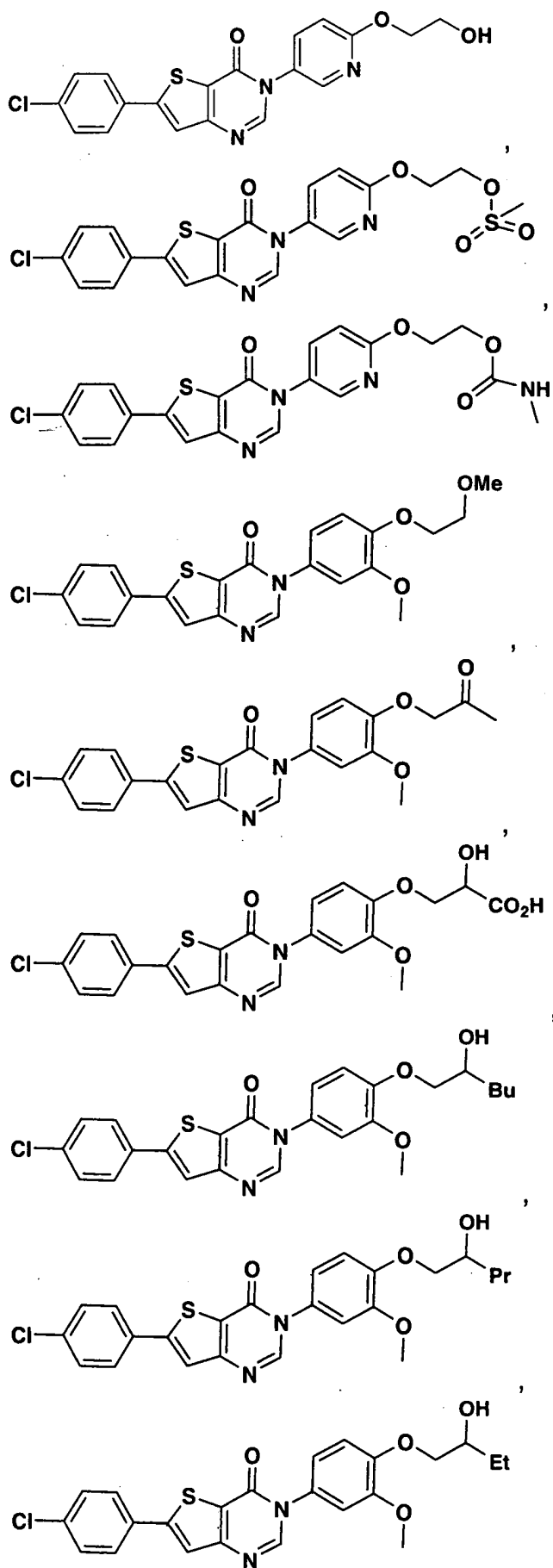


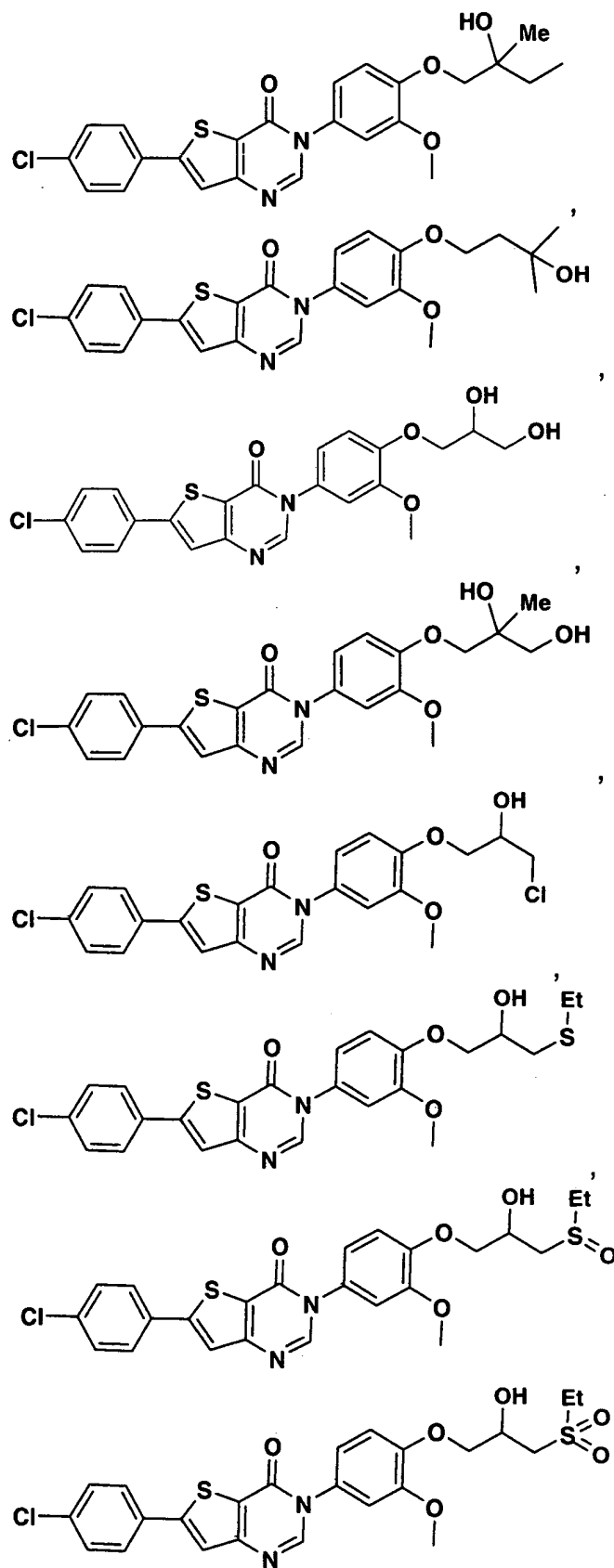


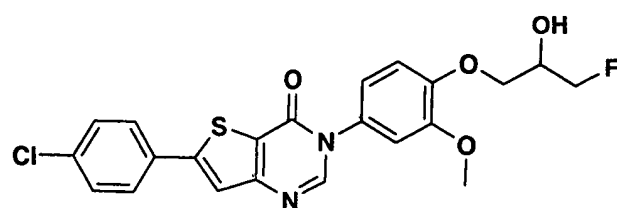
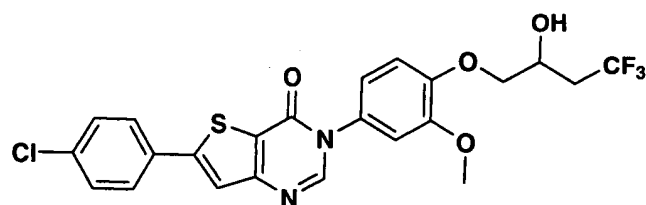
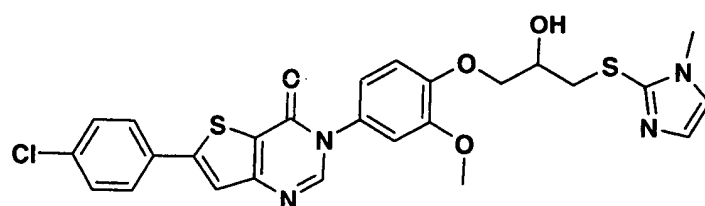
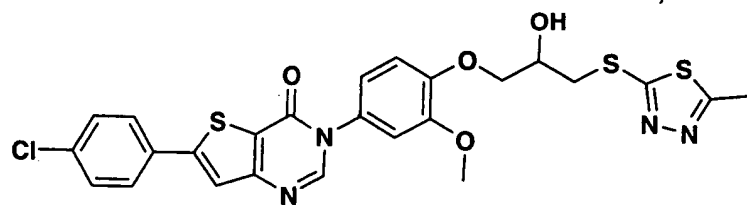
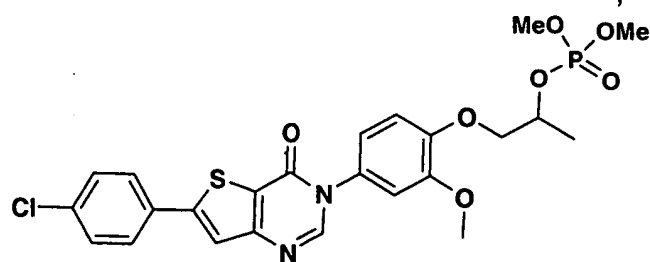
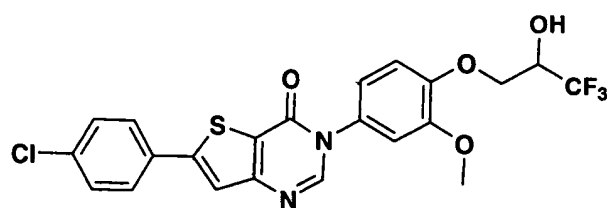
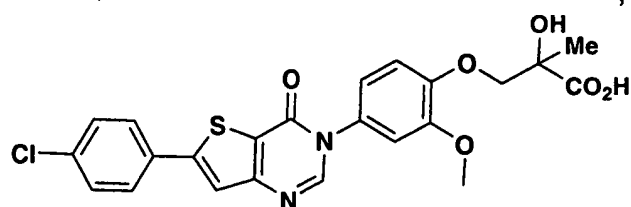
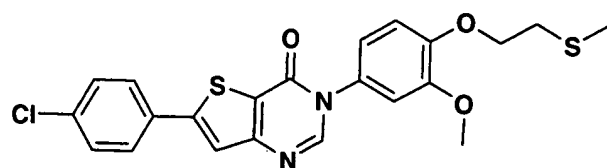


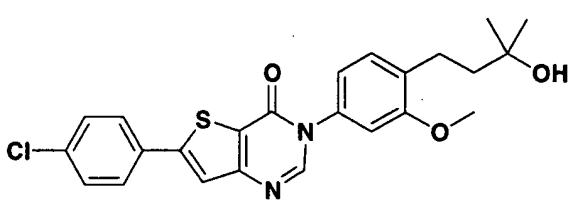
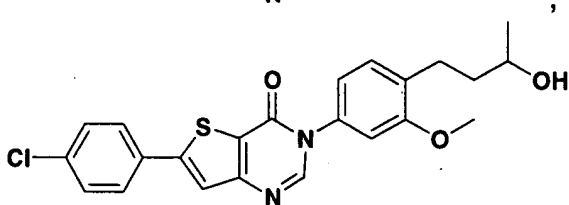
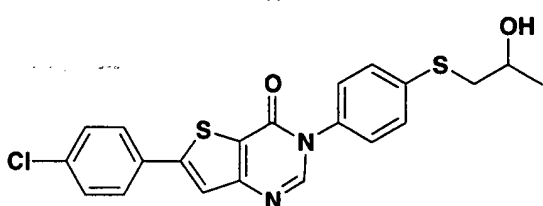
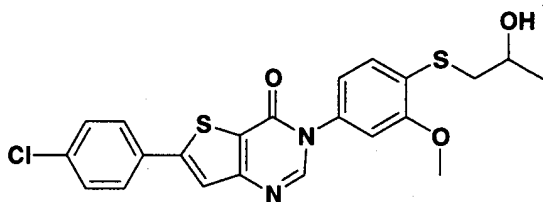
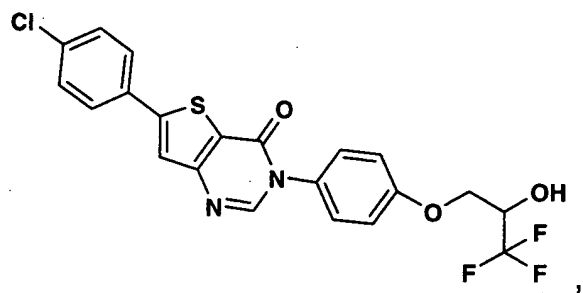
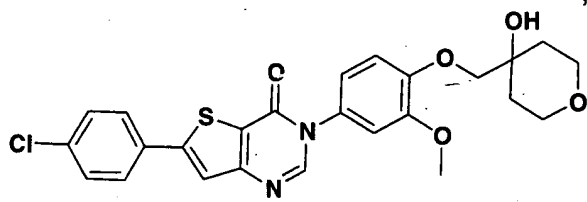
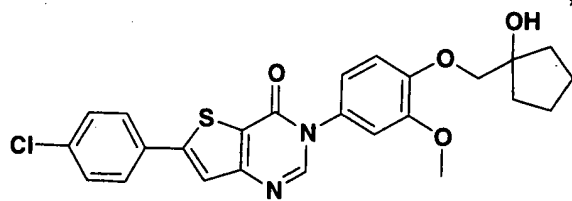
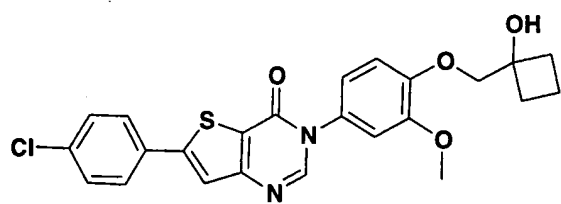


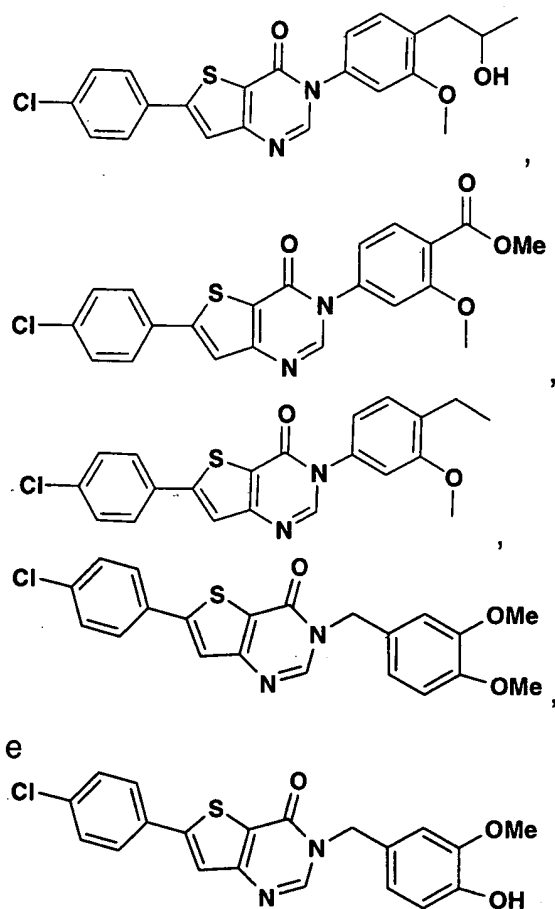












10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 pelo menos um composto como definido na reivindicação 1; e
pelo menos um diluente ou portador farmaceuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que ainda compreende:
pelo menos um agente terapêutico adicional.

10 12. Combinação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

pelo menos o composto como definido na reivindicação 1; e
pelo menos um agente terapêutico adicional,

15 em que o agente terapêutico adicional pode ser administrado antes do composto como definido na reivindicação 1, concorrentemente com o composto como definido na reivindicação 1 ou após o composto como definido na reivindicação 1.

13. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um medicamento para tratamento de obesidade compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto isoladamente ou em
5 combinação com um ou mais agentes terapêuticos a um paciente com necessidade.

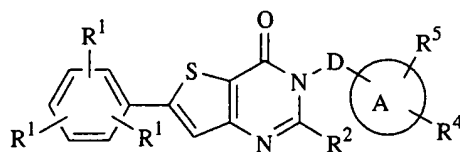
14. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de diabetes compreendendo a administração de uma quantidade
10 terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos a um paciente com necessidade.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o diabetes é diabetes Tipo II.

15 16. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de depressão compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto isoladamente ou em
20 combinação com um ou mais agentes terapêuticos a um paciente com necessidade.

17. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de ansiedade compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto isoladamente ou em
25 combinação com um ou mais agentes terapêuticos a um paciente com necessidade.

18. Composto ou um sal ou um estereoisômero ou um promedicamento ou um solvato farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula II:



II

em que,

A é selecionado do grupo consistindo em fenila e uma heteroarila monocíclica;

5 D é selecionado do grupo consistindo em CH₂ e uma ligação direta;

R¹ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, cicloalquila inferior, CF₃, OR⁶ e SR⁶;

R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

10 R⁴ é selecionado do grupo consistindo em hidroxila ou G-D²-Z_n;
n é um número inteiro de 1 a 3;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, cicloalquila inferior, CF₃, SR⁶, alcóxi inferior, cicloalcóxi inferior, CN, CONR⁷R⁷, SOR⁶, SO₂R⁶, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CO₂R⁶, heteroarila,
15 NR⁷SO₂R⁶ e COR⁶;

G é selecionado do grupo consistindo em O, S e CR⁷R⁷;

D² é selecionado do grupo consistindo em uma ligação direta, alquila inferior, cicloalquila inferior e um heterociclo não básico de 4 a 6 membros;

20 Z é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alcóxi inferior, cicloalcóxi inferior, OCONR⁷R⁷, CN, CONR⁷R⁷, SOR⁶, SO₂R⁶, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CO₂R⁶, heteroarila, NR⁶SO₂R⁶ e COR⁶;

R⁶ é independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila inferior e cicloalquila inferior; e

25 R⁷ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila inferior, em que dois R⁷ e o átomo a qual eles são ligados podem opcionalmente formar um anel de 4 a 7 átomos.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado

pelo fato de que, R^5 é alcóxi inferior.

20. Composto acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que, pelo menos um R^1 é hidrogênio.

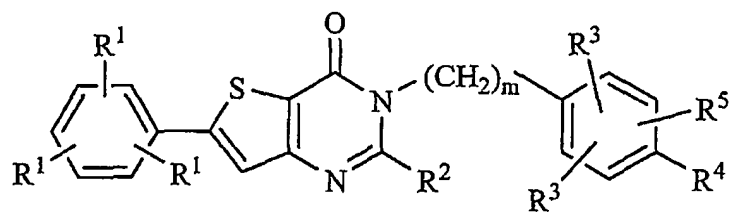
21. Composto acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de que, pelo menos um R^1 é halogênio.

22. Composto acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que, o halogênio é cloro.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 22, caracterizado pelo fato de que, R^4 é $G-D^2-Z_n$; e n é um número inteiro de 1 a 2.

24. Composto acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que G é O .

25. Composto acordo com a reivindicação 23 ou 24, caracterizado pelo fato de que D^2 é alquila inferior.



I

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DERIVADOS DE TIENOPIRIMIDINO-
NA TAIS COMO OS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR-1 DE HORMÔNIO
DE CONCENTRAÇÃO DA MELANINA, USO DOS MESMOS E COMPO-
SIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICAS"**.

O presente pedido fornece compostos, incluindo todos os este-
reoisômeros, solvatos, promedicamentos e formas farmacêuticamente acei-
táveis destes de acordo com a Fórmula I. Adicionalmente, o presente pedido
fornece composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto de
acordo com a Fórmula I e opcionalmente pelo menos um agente terapêutico
adicional. Finalmente, o presente pedido fornece métodos para o tratamento
de um paciente sofrendo de uma doença ou distúrbio modulado pelo MCHR-
1 tal como, por exemplo, obesidade, diabetes, depressão e ansiedade, me-
diante a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um compos-
to de acordo com a Fórmula I.