



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0210541-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0210541-1

(22) Data do Depósito: 20/06/2002

(43) Data da Publicação do Pedido: 03/01/2003

(51) Classificação Internacional: C07D 401/12; C07D 417/12; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 495/04; C07D 498/04; C07D 513/04; C07D 513/14; C07D 519/00; A61K 31/428; A61K 31/429; A61K 31/4365; A61K 31/437; A61K 31/444; A61K 31/4545; A61K 31/454; A61K 31/4439; A61K 31/4709; A61K 31/4725; A61K 31/501; A61K 31/502; A61K 31/496; A61K 31/517; A61K 31/5025; A61K 31/519; A61K 31/5377; A61P 7/02; A61P 9/10; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: JP 2001-243046 de 09/08/2001; JP 2001-311808 de 09/10/2001; JP JP/02/02683 de 20/03/2002; JP 2001-187105 de 20/06/2001; JP 2001-398708 de 28/12/2001.

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DIAMÍNICOS; COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS; COMPOSIÇÃO MEDICINAL COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS; E USOS DOS MESMOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR TROMBOSE, EMBOLIA E OUTRAS DOENÇAS RELACIONADAS

(73) Titular: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, Companhia Japonesa. Endereço: 3-5-1, Nihombashi, Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: TOSHIHARU OHTA; SATOSHI KOMORIYA; TOSHIHARU YOSHINO; KOUICHI UOTO; YUMI NAKAMOTO; HIROYUKI NAITO; AKIYOSHI MOCHIZUKI; TSUTOMU NAGATA; HIDEYUKI KANNO; NORIYASU HAGINOYA; KENJI YOSHIKAWA; MASATOSHI NAGAMOCCHI; SYOZO KOBAYASHI; MAKOTO ONO.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 04/12/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 04/12/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

"COMPOSTOS DERIVADOS DIAMÍNICOS; COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS; COMPOSIÇÃO MEDICINAL COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS; E USOS DOS MESMOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR TROMBOSE, EMBOLIA E
5 OUTRAS DOENÇAS RELACIONADAS"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos inovadores que inibem o fator de coagulação sangüínea X ativado (aqui doravante abreviado como "FXa"), para
10 apresentar um forte efeito anticoagulante e podendo ser administrados por via oral, e refere-se também a anticoagulantes ou agentes para prevenir e/ou tratar trombose ou embolia, que compreendem esse composto inovador como um ingrediente ativo.

15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Na angina instável, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose venosa profunda, síndrome da coagulação intravascular disseminada, formação
20 de trombos após substituição de válvula, reoclusão após angioplastia e formação de trombo durante a circulação extracorpórea, o estado hipercoagulável é um fator essencial. Portanto, há uma necessidade de se desenvolver anticoagulantes excelentes que tenham boa capacidade de
25 resposta à dose, longa duração, baixo risco de hemorragia e poucos efeitos colaterais, e rápido aparecimento de efeitos suficientes, mesmo por administração oral ("Thrombosis Research", Volume 68, páginas 507-512, 1992).

Baseado na pesquisa de anticoagulantes que funcionam através de vários mecanismos de ação, sugere-se que os inibidores de FAX são anticoagulantes promissores. Um sistema de coagulação sangüínea compreende uma série de

5 reações nas quais uma grande quantidade de trombina é produzida através de um processo de ampliação por reações enzimáticas em múltiplos estágios, para formar fibrina insolúvel. Em um sistema endógeno, o fator IX ativado ativa-se no fator X em uma membrana fosfolipídica na

10 presença do fator VIII ativado e íons cálcio após reações de múltiplos estágios subseqüentes à ativação de um fator de contato. Em um sistema exógeno, o fator VII ativado ativa o fator X na presença de um fator tecidual. Mais especificamente, a ativação do fator X em FXa no sistema de

15 coagulação é uma reação crucial na formação de trombina. O fator X ativado (FXa) decompõe de forma limitada a protrombina, para produzir trombina em ambos sistemas. Como a trombina produzida ativa fatores de coagulação na corrente superior, a formação de trombina é mais ampliada. Como

20 descrito acima, como o sistema de coagulação na corrente superior de FXa é dividido no sistema endógeno e sistema exógeno, a produção de FXa não pode ser suficientemente inibida por enzimas inibidoras no sistema de coagulação na corrente superior de FXa, levando à produção de trombina.

25 Como o sistema de coagulação compreende reações de auto-ampliação, a inibição do sistema de coagulação pode ser atingida mais eficientemente inibindo FXa na corrente superior de trombina do que a inibição de trombina

("Thrombosis Research", Volume 15, páginas 617-629, 1979).

Um outro ponto excelente de inibidores de FXa é uma grande diferença entre uma dose eficaz em um modelo de trombose e um tempo de sangramento em prolongamento em um
5 modelo hemorrágico experimental. A partir deste resultado experimental, os inibidores de FXa são considerados anticoagulantes com baixo risco de hemorragia.

Vários compostos foram relatados como inibidores de FXa. Sabe-se que a antitrombina III e os pentassacarídeos
10 dependentes de antitrombina III não conseguem genericamente inibir complexos de protrombinase que desempenham um papel prático na formação de trombos em um corpo vivo ("Thrombosis Research", Volume 68, páginas 507-512, 1992; *J. Clin. Invest.* 71:1383-1389, 1983; *Mebio* 14:92-97, agosto). Além
15 disso, eles não apresentam eficácia por administração oral. O peptídeo anticoagulante do carrapato (TAP) (*Science* 248:593-596, 1990) e a antiestrasina (*J. Biol. Chem.* 263:10162-10167, 1988), isolados a partir de ácaros ou sanguessugas, que são hematófagos, também inibem FXa e
20 apresentam efeitos antitrombóticos contra trombose venosa e trombose arterial. Entretanto, estes compostos são peptídeos de alto peso molecular e estão indisponíveis para administração oral. Como descrito acima, o desenvolvimento de inibidores de FXa de baixo peso molecular independentes
25 de antitrombina III, que inibem diretamente os fatores de coagulação, foi conduzido.

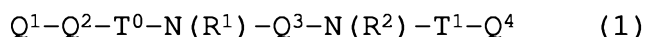
É, portanto, um objeto da presente invenção fornecer um composto inovador que tem um forte efeito

inibidor de FXa e apresenta um efeito antitrombótico de forma rápida, suficiente e persistente por administração oral.

5 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente requerente investigou a síntese e os efeitos farmacológicos de inibidores de FXa inovadores. Como resultado, derivados diamínicos, seus sais, e seus solvatos e N-óxidos, que apresentam forte efeito inibidor de
 10 FXa e efeito anticoagulante, foram descobertos. Descobriu-se também que estes compostos inibem FXa de forma rápida, persistente e intensa e apresentam forte efeito anticoagulante e efeito antitrombótico quando administrados por via oral, e assim sendo, são úteis como profiláticos e
 15 remédios para várias doenças baseadas em tromboembolia, levando assim à realização da presente invenção.

Esta invenção fornece um composto representado pela fórmula genérica (1):



20 onde

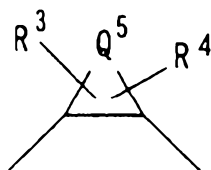
R^1 e R^2 representam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico
 25 saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou

insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

5 Q^2 representa uma ligação simples, um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou
10 insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q^3 representa o seguinte grupo:



onde Q^5 significa um grupo alquilenos com 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 8 átomos de carbono,
15 ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$,
20 $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$, e R^3 e R^4 são substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de nitrogênio ou um átomo(s) de enxofre de um anel que compreende Q^5 e são, um independentemente do outro, um átomo

de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um átomo de halogênio, um grupo halo-alquila, um grupo ciano, grupo ciano-alquila, grupo amino, grupo amino-alquila, grupo N-alquil-amino-

5 alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-

10 alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo carbóxi-alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila,

15 grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-

20 carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros que pode ser substituído,

25 grupo carbamoil-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo carbamoilóxi-alquila, grupo N-

alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que

5 pode ser substituído, grupo arila, grupo aralquila, grupo heteroarila, grupo heteroaril-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo aril-sulfonil-

10 amino-carbonila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi, grupo carbóxi-alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo

15 carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-

20 alquil-sulfonila, grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo N-alquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila que

25 pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-acila, grupo amino-carbotioíla, grupo N-alquil-amino-carbotioíla, grupo N,N-dialquil-amino-carbotioíla ou um grupo alcóxi-alquil-(tiocarbonila), ou R³

e R⁴ juntos denotam um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxido com 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildioxido;

5 Q⁴ representa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo aril-alquilenos que pode ser substituído, um grupo aril-alquilenos que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroaril-alquilenos que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

15 T⁰ representa um grupo carbonila ou tiocarbonila;
e

 T¹ representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, grupo -C(=O)-C(=O)-NR'-, grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, -C(=S)-C(=S)-N(R')-, onde R' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo -C(=O)-A¹-N(R'')-, onde A¹ significa um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, e R'' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo -C(=O)-NH-, grupo -C(=S)-NH-, grupo -C(=O)-NH-NH-, grupo -C(=O)-A²-C(=O)-, onde A² significa uma ligação simples ou um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo -C(=O)-A³-C(=O)-NH-, onde A³ significa um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo -C(=O)-

$C(=NOR^a)-N(R^b)-$, grupo $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, onde R^a significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou grupo alcanóila, e R^b significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-$
 5 $N=N-$, grupo $-C(=S)-N=N-$, grupo $-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$, onde R^c significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, grupo alcanóila, um grupo arila ou aralquila, e R^d significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo $-C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$, onde R^e e
 10 R^g significam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, grupo alcanóila ou um grupo alquil-(tiocarbonila), e R^f significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, ou um grupo tiocarbonila;
 15 um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido.

Esta invenção fornece também um remédio, um inibidor do fator X de coagulação sangüínea ativado, um anticoagulante, um agente para prevenir e/ou tratar trombose ou embolia e um agente para prevenir e/ou tratar infarto
 20 cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina do peito, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose venosa profunda, síndrome da coagulação intravascular disseminada, formação de trombos após substituição de válvula ou articulação, formação de trombos
 25 e reoclusão após angioplastia, síndrome da reação inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS), formação de trombos durante a circulação extracorpórea, ou coagulação sangüínea após

coleta de sangue, onde cada um compreende o composto representado pela fórmula genérica (1), o seu sal, o seu solvato, ou seu N-óxido.

Esta invenção fornece ainda um intermediário útil
5 para preparar o composto representado pela fórmula genérica (1).

Esta invenção fornece ainda o uso do composto representado pela fórmula genérica (1), o seu sal, o seu solvato, ou seu N-óxido, para a preparação de um
10 medicamento.

Esta invenção fornece ainda um método para tratar trombose ou embolia, compreendendo administrar uma quantidade eficaz do composto representado pela fórmula genérica (1), o seu sal, o seu solvato, ou seu N-óxido.

15 MELHOR MODO DE CONDUZIR A INVENÇÃO

Os substituintes nos derivados diamínicos, de acordo com a presente invenção, representados pela fórmula genérica (1), serão aqui doravante descritos.

Grupo Q⁴

20 O grupo Q⁴ significa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo aril-alquenila que pode ser substituído, um grupo aril-alquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroaril-alquenila que pode ser substituído, um
25 grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído.

No grupo Q⁴, o grupo arila pode incluir grupos arila com 6 a 14 átomos de carbono, como por exemplo, os grupos fenila, naftila, antrila e fenantrila. O grupo aril-alquenila significa um grupo formado por um grupo arila que
5 tem 6 a 14 átomos de carbono e um grupo alquênileno que tem 2 a 6 átomos de carbono, e seus exemplos podem incluir um grupo estirila. O grupo aril-alquinila significa um grupo formado por um grupo arila que tem 6 a 14 átomos de carbono e um grupo alquinileno que tem 2 a 6 átomos de carbono, e
10 seus exemplos podem incluir um grupo fenil-etinila.

O grupo heteroarila significa um grupo aromático monovalente que tem pelo menos um hetero átomo selecionado entre átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e seus exemplos podem incluir grupos heteroarila com 5 ou 6
15 membros, como por exemplo, os grupos piridila, piridazinila, pirazinila, furila, tienila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, pirimidinila e tetrazolila. O grupo heteroaril-alquenila significa um grupo formado pelo grupo heteroarila supradescrito e um grupo alquênileno com 2 a 6 átomos de
20 carbono, e seus exemplos podem incluir os grupos tienil-etenila e piridil-etenila.

O grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, significa um grupo monovalente derivado de um hidrocarboneto bicíclico ou
25 tricíclico fundido, saturado ou insaturado. O hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado denota um hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, formado fundindo 2 ou 3 hidrocarbonetos cíclicos,

saturados ou insaturados, com 5 ou 6 membros, que são iguais ou diferentes entre si. Neste caso, os exemplos de hidrocarbonetos cíclicos, saturados ou insaturados, com 5 ou 6 membros, podem incluir ciclo-pentano, ciclo-penteno, ciclo-hexano, ciclo-hexeno, ciclo-hexadieno e benzeno. Os exemplos específicos do grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, podem incluir os grupos indenila, indanila, tetraidronaftila e naftila. Incidentalmente, a posição do grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, ligado a T¹ na fórmula genérica (1), não é particularmente limitada.

O grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, significa um grupo monovalente derivado de um anel heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado. O anel heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, denota o seguinte anel heterocíclico (1), (2) ou (3):

(1): um anel heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, formado pela fusão de 2 ou 3 anéis heterocíclicos saturados ou insaturados, tendo 5 a 7 membros, que podem ser iguais ou diferentes entre si;

(2): um anel heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, formado pela fusão de um anel heterocíclico, saturado ou insaturado, tendo 5 a 7 membros, com 1 ou 2 hidrocarbonetos cíclicos, saturados ou insaturados, tendo 5 ou 6 membros; ou

(3): um anel heterocíclico tricíclico fundido,

formado pela fusão de 2 anéis heterocíclicos, saturados ou insaturados, tendo 5 a 7 membros, com um hidrocarboneto cíclico, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros.

A posição do grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, ligado a T¹ na fórmula genérica (1), não é particularmente limitada.

O anel heterocíclico, saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, denota um anel heterocíclico que tem pelo menos um hetero átomo selecionado entre átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e seus exemplos específicos podem incluir furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol, triazina, tiazepina e oxazepina. O hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, tendo 5 ou 6 membros, denota o mesmo hidrocarboneto cíclico, saturado ou insaturado, tendo 5 ou 6 membros, que foi indicado na descrição do grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado. Os exemplos específicos do grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, podem incluir os grupos benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, indolila, indolinila, isoindolila, isoindolinila, indazolila, quinolila, hidroquinolila, 4-oxodiidroquinolila (diidroquinolin-4-ona), tetraidroquinolila, isoquinolila, tetraidroisoquinolila, cromenila, cromanila, isocromanila, 4H-4-oxobenzopiranila, 3,4-diidro-4H-4-oxobenzopiranila, 4H-

quinolizinila, quinazolinila, diidroquinazolinila,
 tetraidroquinazolinila, quinoxalinila,
 tetraidroquinoxalinila, cinolinila, tetraidrocinolinila,
 indolizinila, tetraidroindolizinila, benzotiazolila,
 5 tetraidrobenzotiazolila, benzoxazolila, benzoisotiazolila,
 benzoisoxazolila, benzimidazolila, naftiridinila,
 tetraidronaftiridinila, tienopiridila,
 tetraidrotienopiridila, tiazolopiridila,
 tetraidrotiazolopiridila, tiazolopiridazinila,
 10 tetraidrotiazolopiridazinila, pirrolopiridila,
 diidropirrolopiridila, tetraidropirrolopiridila,
 pirrolopirimidinila, diidropirrolopirimidinila,
 piridoquinazolinila, diidropiridoquinazolinila,
 piridopirimidinila, tetraidropiridopirimidinila,
 15 piranotiazolila, diidropiranotiazolila, fuopiridila,
 tetraidrofuoopiridila, oxazolopiridila,
 tetraidrooxazolopiridila, oxazolopiridazinila,
 tetraidrooxazolopiridazinila, pirrolotiazolila,
 diidropirrolotiazolila, pirrolooxazolila,
 20 diidropirrolooxazolila, tienopirrolila, tiazolopirimidinila,
 4-oxotetraidrocinolinila, 1,2,4-benzotiadiazinila, 1,1-
 dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, 1,2,4-benzoxadiazinila,
 ciclo-pentapiranila, tienofuranila, fuopiranila,
 piridoxazinila, pirazoloxazolila, imidazotiazolila,
 25 imidazopiridila, tetraidroimidazopiridila,
 pirazinopiridazinila, benzoisoquinolila, furocinolila,
 pirazolotiazolopiridazinila, tetraidropirazolo-
 tiazolopiridazinila, hexaidrotiazolopiridazinopiridazinila,

imidazotriazinila, oxazolopiridila, benzoxepinila, benzoazepinila, tetraidrobenzoazepinila, benzodiazepinila, benzotriazepinila, tienoazepinila, tetraidrotienoazepinila, tienodiazepinila, tienotriazepinila, tiazoloazepinila, 5 tetraidrotiazoloazepinila, 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinila, e 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetraidrotiazolopiridazinila.

Nenhuma limitação específica é imposta sobre a forma de fusão do grupo heterocíclico fundido. Por exemplo, 10 o grupo naftiridinila pode ser qualquer um entre os grupos 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6 e 2,7-naftiridinila, o grupo tienopiridila pode ser qualquer um entre os grupos tieno[2,3-b]piridila, tieno[2,3-c]-piridila, tieno[3,2-b]piridila, e tieno[3,4-c]-piridila, o grupo tienopirrolila 15 pode ser qualquer um entre os grupos tieno[2,3-b]pirrolila e tieno[2,3-b]pirrolila, o grupo tiazolopiridila pode ser qualquer um entre os grupos tiazolo[4,5-b]piridila, tiazolo[4,5-c]piridila, tiazolo[5,4-b]piridila, tiazolo[5,4-c]piridila, tiazolo[3,4-a]piridila, e tiazolo[3,2-a] 20 alpiridila, o grupo tiazolopiridazinila pode ser qualquer um entre os grupos tiazolo[4,5-c]piridazinila, tiazolo[4,5-d]piridazinila, tiazolo[5,4-c]piridazinila, e tiazolo[3,2-b]piridazinila, o grupo pirrolopiridila pode ser qualquer um entre os grupos pirrolo[2,3-b]piridila, pirrolo[2,3-c] 25 c]piridila, pirrolo[3,2-b]piridila, pirrolo[3,2-c]piridila, pirrolo[3,4-b]piridila, e pirrolo[3,4-c]piridila, o grupo piridopirimidinila pode ser qualquer um entre os grupos pirido[2,3-d]pirimidinila, pirido[3,2-d]pirimidinila,

pirido[3,4-d]pirimidinila, pirido[4,3-d]pirimidinila,
 pirido[1,2-c]pirimidinila, e pirido[1,2-a]pirimidinila, o
 grupo piranotiazolila pode ser qualquer um entre os grupos
 pirano[2,3-d]tiazolila, pirano[4,3-d]tiazolila, pirano[3,4-
 5 d]tiazolila, e pirano[3,2-d]tiazolila, o grupo furopiridila
 pode ser qualquer um entre os grupos furo[2,3-b]piridila,
 furo[2,3-c]piridila, furo[3,2-b]piridila, furo[3,2-c]
 piridila, furo[3,4-b]piridila, e furo[3,4-c]piridila, o
 grupo oxazolopiridila pode ser qualquer um entre os grupos
 10 oxazolo[4,5-b]piridila, oxazolo[4,5-c]piridila, oxazolo[5,4-
 b]piridila, oxazolo[5,4-c]piridila, oxazolo[3,4-a]piridila,
 e oxazolo[3,2-a]piridila, o grupo oxazolopiridazinila pode
 ser qualquer um entre os grupos oxazolo[4,5-c]piridazinila,
 oxazolo[4,5-d]piridazinila, oxazolo[5,4-c]piridazinila, e
 15 oxazolo[3,4-b]piridazinila, o grupo pirrolotiazolila pode
 ser qualquer um entre os grupos pirrolo[2,1-b]tiazolila,
 pirrolo[1,2-c]tiazolila, pirrolo[2,3-d]tiazolila, pirrolo
 [3,2-d]tiazolila, e pirrolo[3,4-d]tiazolila, o grupo
 pirrolooxazolila pode ser qualquer um entre os grupos
 20 pirrolo[2,1-b]oxazolila, pirrolo[1,2-c]oxazolila, pirrolo
 [2,3-d]oxazolila, pirrolo[3,2-d]oxazolila, e pirrolo[3,4-
 d]oxazolila, o grupo benzoazepinila pode ser qualquer um
 entre os grupos 1H-1-benzoazepinila, 1H-2-benzoazepinila, e
 1H-3-benzoazepinila, ou pode ser um grupo benzoazepinila do
 25 tipo derivado de diidro-oxo, tal como o grupo 4,5-diidro-1-
 oxo-1H-2-benzoazepinila, o grupo benzodiazepinila pode ser
 qualquer um entre os grupos 1H-1,3-benzodiazepinila, 1H-1,4-
 benzodiazepinila, e 1H-1,5-benzodiazepinila, ou pode ser um

grupo benzodiazepinila do tipo derivado de diidro-oxo, tal como o grupo 4,5-diidro-4-oxo-1H-1,3-benzodiazepinila, o grupo benzotriazepinila pode ser qualquer um entre os grupos 1H-1,3,4-benzotriazepinila e 1H-1,3,5-benzotriazepinila, ou

5 pode ser um grupo benzotriazepinila do tipo derivado de diidro-oxo, tal como o grupo 4,5-diidro-5-oxo-1H-1,3,4-benzotriazepinila, e o grupo tienoazepinila pode ser qualquer um entre os grupos tieno[2,3-b]azepinila, tieno[2,3-c]azepinila, tieno[2,3-d]azepinila, tieno[3,2-c]

10 azepinila, e tieno[3,2-b]azepinila, ou pode ser um grupo tienoazepinila do tipo derivado de diidro-oxo, tal como o grupo 5,6,7,8-tetraidro-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]azepinila. Os grupos tienodiazepinila e tienotriazepinila podem ser também quaisquer formas de fusão, ou podem ser aqueles do tipo

15 derivado de diidro-oxo. O grupo benzotiazepinila pode ser qualquer um entre os grupos 1H-1-benzotiazepinila, 1H-2-benzotiazepinila, e 1H-3-benzotiazepinila, ou pode ser um grupo benzotiazepinila do tipo derivado de diidro-oxo, tal como o grupo 4,5-diidro-1-oxo-1H-2-benzotiazepinila, e o

20 grupo benzoxazepinila pode ser qualquer um entre os grupos 1H-1-benzoxazepinila, 1H-2-benzoxazepinila e 1H-3-benzoxazepinila, ou ele pode ser um grupo benzoxazepinila do tipo derivado de diidro-oxo, tal como o grupo 4,5-diidro-1-oxo-1H-2-benzoxazepinila. Outras formas de fusão que não

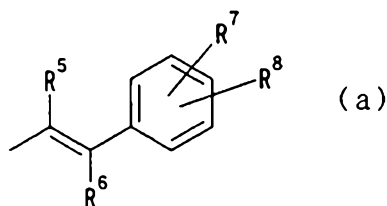
25 estas podem ser admitidas.

Os grupos arila, grupos heteroarila, grupos aril-alquenila, grupos heteroaril-alquenila, grupos hidrocarboneto bicíclicos ou tricíclicos fundidos, saturados

ou insaturados, e os grupos heterocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos fundidos, saturados ou insaturados, supradescritos, podem ter, cada um, 1 a 3 substituintes. Os exemplos de substituintes podem incluir um grupo hidroxila, 5 átomos de halogênio, tais como um átomo de flúor, átomos de cloro, átomo de bromo e átomo de iodo, grupos halo-alquila com 1 a 6 átomos de carbono substituídos por 1 a 3 átomos de halógeno, um grupo amino, um grupo ciano, grupos amino-alquila, um grupo nitro, grupos hidróxi-alquila (como por exemplo, o grupo hidróxi-metila, o grupo 2-hidróxi-etila, 10 etc.), grupos alcóxi-alquila (como por exemplo, o grupo metóxi-metila, o grupo 2-metóxi-etila, etc.), um grupo carboxila, grupos carbóxi-alquila (como por exemplo, o grupo carbóxi-metila, o grupo 2-carbóxi-etila, etc.), grupos alcóxi-carbonil-alquila (como por exemplo, o grupo metóxi-carbonil-metila, o grupo etóxi-carbonil-metila, etc.), grupos 15 acila (como por exemplo, grupos alcanóila, tais como o grupo formila, grupo acetila, e grupo propionila), um grupo amidino, um grupo hidróxi-amidino, grupos alquila lineares, ramificados ou cíclicos, com 1 a 6 átomos de carbono (como 20 por exemplo, o grupo metila, grupo etila, etc.), grupos alcóxi lineares, ramificados ou cíclicos, com 1 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, o grupo metóxi, grupo etóxi, etc.), grupos amidino substituídos com um grupo alcóxi-carbonila, tendo 2 a 7 átomos de carbono (como por exemplo, 25 o grupo metóxi-carbonil-amidino, o grupo etóxi-carbonil-amidino, etc.), grupos alquenila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 2 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, o

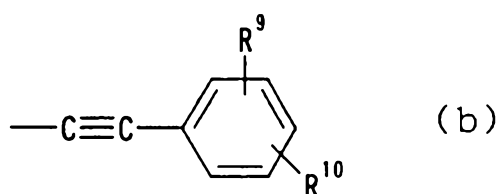
grupo vinila, o grupo alila, etc.), grupos alquinila lineares ou ramificados, tendo 2 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, o grupo etinila, o grupo propinila, etc.), grupos alcóxi-carbonila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 2 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, o grupo metóxi-carbonila, o grupo etóxi-carbonila, etc.), um grupo carbamoíla, grupos mono- ou dialquil-carbamoíla substituídos com grupos alquila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 1 a 6 átomos de carbono no(s) átomo(s) de nitrogênio (como por exemplo, metil-carbamoíla, etil-carbamoíla, dimetil-carbamoíla, etil-metil-carbamoíla, etc.), grupos mono- ou dialquil-amino substituídos com 1 ou 2 grupos alquila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 1 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, grupo etil-amino, grupo dimetil-amino e grupo metil-etil-amino, etc.), e grupos heterocíclicos de 5 ou 6 membros contendo nitrogênio (como por exemplo, o grupo pirrolidino, grupo piperidino, grupo piperazino, grupo morfolino, etc.).

Como grupo Q⁴, são preferidos os 12 grupos que se seguem, (a) até (l), dentre os grupos supradescritos. A saber:



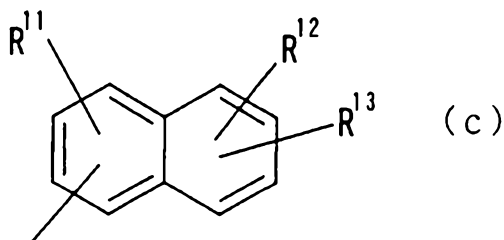
onde R⁵ e R⁶ representam, cada um independentemente do

outro, um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de
 halogênio, um grupo alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo
 alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo
 carbóxi-alquila, grupo acila, grupo, alcóxi-carbonila, grupo
 5 alcóxi-carbonil-alquila, ou o grupo fenila que pode ser
 substituído com um grupo ciano, grupo hidroxila, átomo de
 halogênio, grupo alquila ou grupo alcóxi, e R^7 e R^8
 representam, cada um independentemente do outro, um átomo de
 hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino,
 10 grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo
 alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo
 hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo
 carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo
 carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-
 15 carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo
 alcóxi-carbonil-alquila;

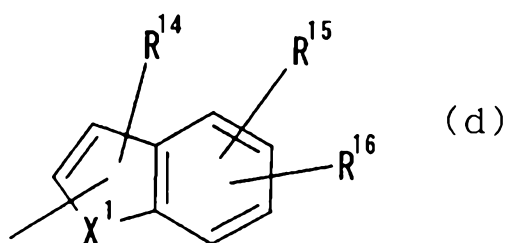


onde R^9 e R^{10} representam, cada um independentemente do outro,
 um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro,
 grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila,
 20 grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo
 hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo
 carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo
 carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-

carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;

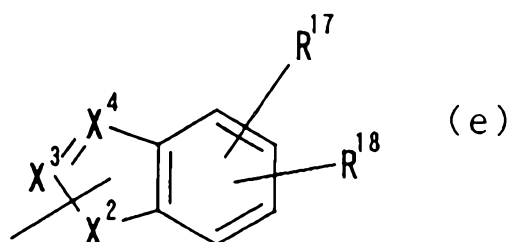


onde R^{11} , R^{12} e R^{13} representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo
 5 nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo
 10 N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;

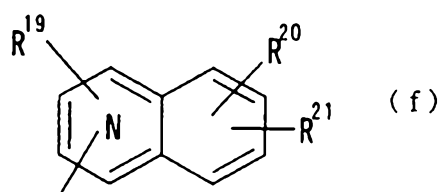


onde X^1 representa CH_2 , CH , NH , NOH , N , O ou S , e R^{14} , R^{15} e R^{16} representam, cada um independentemente do outro, um
 15 átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo

hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;



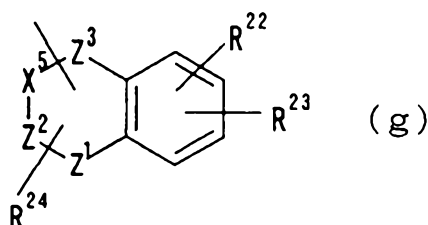
onde X² representa NH, N, O ou S, X³ representa N, C ou CH, X⁴ representa N, C ou CH, e R¹⁷ e R¹⁸ representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila, excluindo os casos nos quais X³ e X⁴ são combinações de C e CH, e são ambos C ou CH;



onde N indica que 1 ou 2 átomos de carbono do anel substituído com R¹⁹ foram substituídos com um átomo de nitrogênio, e R¹⁹, R²⁰ e R²¹ representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo

5 hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-

10 carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;

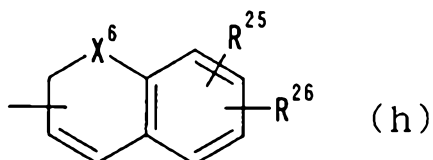


onde X⁵ representa CH₂, CH, N ou NH, Z¹ representa N, NH ou O, Z² representa CH₂, CH, C ou N, Z³ representa CH₂, CH, S, SO₂ ou C=O, X⁵-Z² indica que X⁵ e Z² estão unidos entre si

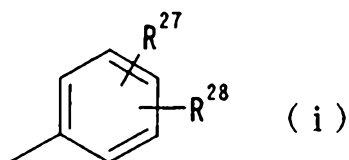
15 por uma ligação simples ou ligação dupla, R²² e R²³ representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo

20 hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo

carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila, e R^{24} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila;

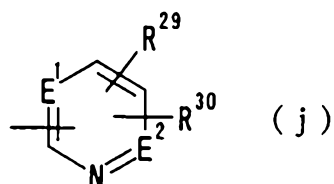


5 onde X^6 representa O ou S, e R^{25} e R^{26} representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi,
 10 grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;

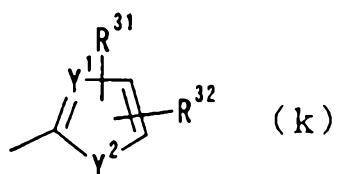


onde R^{27} e R^{28} representam, cada um independentemente do
 15 outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-

alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;

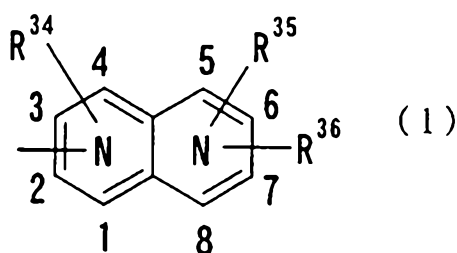


- 5 onde E¹ e E² representam, cada um independentemente do outro, N ou CH, e R²⁹ e R³⁰ representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila,
- 10 grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila;



- 15 onde Y¹ representa CH ou N, Y² representa -N(R³³)-, onde R³³ significa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila que tem 1 a 6 átomos de carbono, O ou S, e R³¹ e R³² representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio,

um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila; e



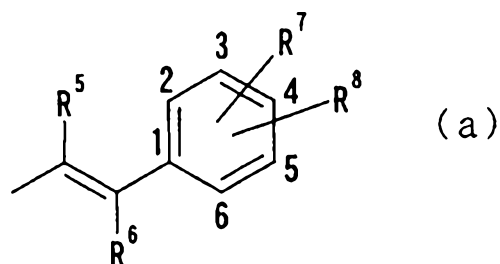
onde os números 1 a 8 indicam posições, cada N indica que um dos átomos de carbono das posições 1 a 4 e qualquer um dos átomos de carbono das posições 5 a 8 foi substituído com um átomo de nitrogênio, e R^{34} , R^{35} e R^{36} representam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halo-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, grupo alcóxi-carbonila, grupo amidino ou grupo alcóxi-carbonil-alquila.

Estes grupos serão aqui doravante descritos.

Na descrição de R⁵ a R³⁶, o átomo de halogênio é um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, o grupo alquila é um grupo alquila linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos carbono, o grupo alquenila é um grupo alquenila linear, ramificado ou cíclico, tendo 2 a 6 átomos carbono, o grupo alquinila é um grupo alquinila linear ou ramificado, tendo 2 a 6 átomos carbono, o grupo hidróxi-alquila significa o grupo alquila de C₁-C₆ supradescrito, substituído com um grupo hidroxila, o grupo alcóxi é um grupo alcóxi linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, o grupo alcóxi-alquila significa o grupo alquila de C₁-C₆ supradescrito, substituído com um grupo alcóxi de C₁-C₆ supradescrito, o grupo carbóxi-alquila significa o grupo alquila de C₁-C₆ supradescrito, substituído com um grupo carboxila, o grupo acila é um grupo alcanoíla (inclusive formila), tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aroíla, tal como um grupo benzoíla ou naftoíla, ou um grupo aril-alcanoíla com o grupo arila de C₆-C₁₄ supradescrito, substituído no grupo alcanoíla de C₁-C₆ supradescrito, o grupo N-alquil-carbamoíla significa um grupo carbamoíla com o grupo alquila de C₁-C₆ supradescrito substituído no átomo de nitrogênio, o grupo N,N-dialquil-carbamoíla significa um grupo carbamoíla com dois dos grupos alquila de C₁-C₆ supradescritos substituídos no átomo de nitrogênio, o grupo alcóxi-carbonila é um grupo constituído do grupo alcóxi de C₁-C₆ supradescrito e um grupo carbonila, o grupo alcóxi-carbonil-alquila significa o grupo alquila de C₁-C₆ supradescrito substituído com o grupo alcóxi-carbonila

de C₁-C₆ supradescrito, e o grupo halo-alquila significa o grupo alquila de C₁-C₆ supradescrito substituído com 1 a 3 átomos de halogênio. Incidentalmente, na descrição acima, nenhuma limitação é imposta sobre a posição de substituição.

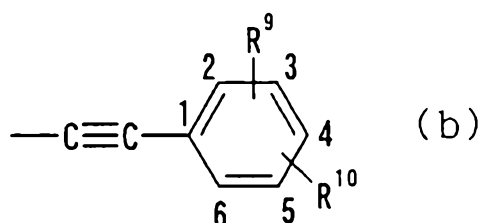
5 No seguinte grupo:



onde R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ têm os significados definidos acima, e os números 1 a 6 indicam posições, R⁵ e R⁶, cada um independentemente do outro, é de preferência um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-
 10 alquila. R⁵ e R⁶ são, mais preferivelmente, átomos de hidrogênio ou grupos alquila. No caso do grupo alquila, um grupo metila é preferido. Prefere-se que um entre R⁷ e R⁸ seja um átomo de hidrogênio e o outro seja um átomo de
 15 hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste
 20 caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se

particularmente um grupo etinila. Como exemplos preferíveis específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos cloro-estirila, flúor-estirila, bromo-estirila e etinil-estirila. A posição substituída
 5 pelo átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência particularmente uma posição 4 na fórmula acima, embora ela não deva ser particularmente limitada. Como exemplos preferíveis específicos deles, podem ser mencionados os grupos 4-cloro-estirila, 4-flúor-estirila, 4-
 10 bromo-estirila e 4-etinil-estirila.

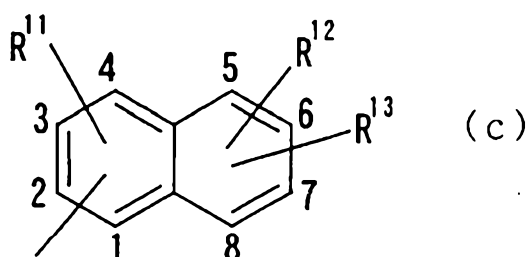
No seguinte grupo:



onde R^9 e R^{10} têm os mesmos significados definidos acima, e os números 1 a 6 indicam posições, R^9 e R^{10} , cada um independentemente do outro, é de preferência um átomo de
 15 hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou grupo alquinila. Prefere-se ainda que R^9 seja um átomo de hidrogênio, e que R^{10} seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de
 20 flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, um grupo metila é preferido. Como grupo alquinila, um grupo etinila é particularmente preferido. Como exemplos preferíveis

específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos cloro-fenil-etinila, flúor-fenil-etinila, bromo-fenil-etinila, e etinil-fenil-etinila. A posição substituída pelo átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência particularmente uma posição 4 na fórmula acima, embora ela não deva ser particularmente limitada. Como exemplos preferíveis específicos deles, podem ser mencionados os grupos 4-cloro-fenil-etinila, 4-flúor-fenil-etinila, 4-bromo-fenil-etinila, e 4-etinil-fenil-etinila.

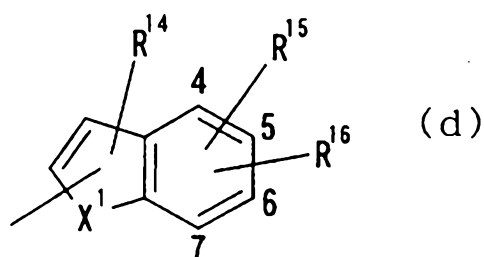
No seguinte grupo:



onde R¹¹, R¹² e R¹³ têm os mesmos significados definidos acima, e os números 1 a 8 indicam posições, R¹¹ e R¹² são, cada um independentemente do outro, de preferência um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-alquila. R¹¹ é de preferência um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um átomo de halogênio, ou um grupo hidroxila, sendo um átomo de hidrogênio particularmente preferido. Prefere-se que um entre R¹² e R¹³ seja um átomo de hidrogênio e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo

de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se particularmente um grupo etinila. No grupo naftila, um grupo 2-naftila é preferido em detrimento de um grupo 1-naftila. No caso do grupo 2-naftila, uma posição substituída com um átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência uma posição 6 ou 7 na fórmula acima, embora ela não seja particularmente limitada, sendo a posição 6 mais preferida. Estes grupos naftila são, de preferência, substituídos com um átomo de cloro, flúor ou bromo, um grupo alquinila, ou similares, sendo particularmente preferido um grupo que tem um substituinte tal como um átomo de cloro, flúor ou bromo, um grupo alquinila ou similares, na posição supradescrita da fórmula acima. Como exemplos preferíveis específicos deles, podem ser mencionados os grupos 6-cloro-2-naftila, 6-flúor-2-naftila, 6-bromo-2-naftila, 6-etinil-2-naftila, 7-cloro-2-naftila, 7-flúor-2-naftila, 7-bromo-2-naftila, e 7-etinil-2-naftila.

No seguinte grupo:



onde X¹, R¹⁴, R¹⁵ e R¹⁶ têm os mesmos significados definidos acima, e os números 4 a 7 indicam posições, X¹ é de preferência NH, NOH, N, O ou S, sendo NH, O ou S particularmente preferidos. R¹⁴ é, de preferência, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo acila, um grupo N-alquil-carbamoíla, um grupo N,N-dialquil-carbamoíla ou um grupo alquila, e R¹⁵ e R¹⁶ são, cada um independentemente do outro, de preferência, um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo haloalquila. Prefere-se que um entre R¹⁵ e R¹⁶ seja um átomo de hidrogênio ou halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo haloalquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se particularmente um grupo etinila. A posição substituída pelo átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência, uma posição 4, 5 ou 6 na fórmula acima, embora ela não deva ser particularmente limitada. Como

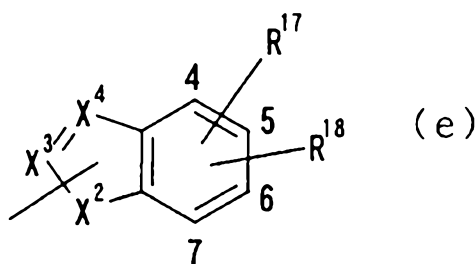
exemplos preferíveis do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos 5-cloro-indolila, 5-flúor-indolila, 5-bromo-indolila, 5-etinil-indolila, 5-metil-indolila, 5-cloro-4-flúor-indolila, 5-cloro-3-flúor-indolila, 5-flúor-3-cloro-indolila, 5-etinil-3-flúor-indolila, 5-cloro-3-(N,N-dimetil-carbamoil)-indolila, 5-flúor-3-(N,N-dimetil-carbamoil)-indolila, 5-cloro-3-formil-indolila, 5-flúor-3-formil-indolila, 6-cloro-indolila, 6-flúor-indolila, 6-bromo-indolila, 6-etinil-indolila, 6-metil-indolila, 5-cloro-benzotienila, 5-flúor-benzotienila, 5-bromo-benzotienila, 5-etinil-benzotienila, 5-metil-benzotienila, 5-cloro-4-flúor-benzotienila, 6-cloro-benzotienila, 6-flúor-benzotienila, 6-bromo-benzotienila, 6-etinil-benzotienila, 6-metil-benzotienila, 5-cloro-benzofurila, 5-flúor-benzofurila, 5-bromo-benzofurila, 5-etinil-benzofurila, 5-metil-benzofurila, 5-cloro-4-flúor-benzofurila, 6-cloro-benzofurila, 6-flúor-benzofurila, 6-bromo-benzofurila, 6-etinil-benzofurila, e 6-metil-benzofurila. A posição do grupo substituinte supradescrito ligado a T¹ não é particularmente limitada, porém é, de preferência, uma posição 2 ou 3 na fórmula (d). Especificamente, os mais preferidos são 5-cloro-indol-2-ila, 5-flúor-indol-2-ila, 5-bromo-indol-2-ila, 5-etinil-indol-2-ila, 5-metil-indol-2-ila, 5-cloro-4-flúor-indol-2-ila, 5-cloro-3-flúor-indol-2-ila, 3-bromo-5-cloro-indol-2-ila, 3-cloro-5-flúor-indol-2-ila, 3-bromo-5-flúor-indol-2-ila, 5-bromo-3-cloro-indol-2-ila, 5-bromo-3-flúor-indol-2-ila, 5-cloro-3-formil-indol-2-ila, 5-flúor-3-formil-indol-2-ila, 5-

bromo-3-formil-indol-2-ila, 5-flúor-3-formil-indol-2-ila, 5-
 bromo-3-formil-indol-2-ila, 5-etinil-3-formil-indol-2-ila,
 5-cloro-3-(N,N-dimetil-carbamoil)-indol-2-ila, 5-flúor-3-
 (N,N-dimetil-carbamoil)-indol-2-ila, 5-bromo-3-(N,N-dimetil-
 5 carbamoil)-indol-2-ila, 5-etinil-3-(N,N-dimetil-carbamoil)-
 indol-2-ila, 6-cloro-indol-2-ila, 6-flúor-indol-2-ila, 6-
 bromo-indol-2-ila, 6-etinil-indol-2-ila, 6-metil-indol-2-
 ila, 5-cloro-indol-3-ila, 5-flúor-indol-3-ila, 5-bromo-
 indol-3-ila, 5-etinil-indol-3-ila, 5-metil-indol-3-ila, 5-
 10 cloro-4-flúor-indol-3-ila, 6-cloro-indol-3-ila, 6-flúor-
 indol-3-ila, 6-bromo-indol-3-ila, 6-etinil-indol-3-ila, 6-
 metil-indol-3-ila, 5-cloro-benzotiofen-2-ila, 5-flúor-
 benzotiofen-2-ila, 5-bromo-benzotiofen-2-ila, 5-etinil-
 benzotiofen-2-ila, 5-metil-benzotiofen-2-ila, 5-cloro-4-
 15 flúor-benzotiofen-2-ila, 6-cloro-benzotiofen-2-ila, 6-flúor-
 benzotiofen-2-ila, 6-bromo-benzotiofen-2-ila, 6-etinil-
 benzotiofen-2-ila, 6-metil-benzotiofen-2-ila, 5-cloro-
 benzotiofen-3-ila, 5-flúor-benzotiofen-3-ila, 5-bromo-
 benzotiofen-3-ila, 5-etinil-benzotiofen-3-ila, 5-metil-
 20 benzotiofen-3-ila, 5-cloro-4-flúor-benzotiofen-3-ila, 6-
 cloro-benzotiofen-3-ila, 6-flúor-benzotiofen-3-ila, 6-bromo-
 benzotiofen-3-ila, 6-etinil-benzotiofen-3-ila, 6-metil-
 benzotiofen-3-ila, 5-cloro-benzofuran-2-ila, 5-flúor-
 benzofuran-2-ila, 5-bromo-benzofuran-2-ila, 5-etinil-
 25 benzofuran-2-ila, 5-metil-benzofuran-2-ila, 5-cloro-4-flúor-
 benzofuran-2-ila, 6-cloro-benzofuran-2-ila, 6-flúor-
 benzofuran-2-ila, 6-bromo-benzofuran-2-ila, 6-etinil-
 benzofuran-2-ila, 6-metil-benzofuran-2-ila, 5-cloro-

benzofuran-3-ila, 5-flúor-benzofuran-3-ila, 5-bromo-benzofuran-3-ila, 5-etinil-benzofuran-3-ila, 5-metil-benzofuran-3-ila, 5-cloro-4-flúor-benzofuran-3-ila, 6-cloro-benzofuran-3-ila, 6-flúor-benzofuran-3-ila, 6-bromo-benzofuran-3-ila, 6-etinil-benzofuran-3-ila, e 6-metil-benzofuran-3-ila, sendo particularmente preferidos os grupos 5-cloro-indol-2-ila, 5-flúor-indol-2-ila, 5-bromo-indol-2-ila, 5-etinil-indol-2-ila, 5-metil-indol-2-ila, 5-cloro-4-flúor-indol-2-ila, 6-cloro-indol-2-ila, 6-flúor-indol-2-ila, 6-bromo-indol-2-ila, 6-etinil-indol-2-ila, 6-metil-indol-2-ila, 5-cloro-3-flúor-indol-2-ila, 3-bromo-5-cloro-indol-2-ila, 3-cloro-5-flúor-indol-2-ila, 3-bromo-5-flúor-indol-2-ila, 5-bromo-3-cloro-indol-2-ila, 5-bromo-3-flúor-indol-2-ila, 5-cloro-3-formil-indol-2-ila, 5-flúor-3-formil-indol-2-ila, 5-bromo-3-formil-indol-2-ila, 5-flúor-3-formil-indol-2-ila, 5-bromo-3-formil-indol-2-ila, 5-etinil-3-formil-indol-2-ila, 5-cloro-3-(N,N-dimetil-carbamoil)indol-2-ila, 5-flúor-3-(N,N-dimetil-carbamoil)indol-2-ila, 5-bromo-3-(N,N-dimetil-carbamoil)indol-2-ila, 5-etinil-3-(N,N-dimetil-carbamoil)indol-2-ila, 5-cloro-benzotiofen-2-ila, 5-flúor-benzotiofen-2-ila, 5-bromo-benzotiofen-2-ila, 5-etinil-benzotiofen-2-ila, 5-metil-benzotiofen-2-ila, 5-cloro-4-flúor-benzotiofen-2-ila, 6-cloro-benzotiofen-2-ila, 6-flúor-benzotiofen-2-ila, 6-bromo-benzotiofen-2-ila, 6-etinil-benzotiofen-2-ila, 6-metil-benzotiofen-2-ila, 5-cloro-benzofuran-2-ila, 5-flúor-benzofuran-2-ila, 5-bromo-benzofuran-2-ila, 5-etinil-benzofuran-2-ila, 5-metil-benzofuran-2-ila, 5-cloro-4-flúor-benzofuran-2-ila, 6-cloro-

benzofuran-2-ila, 6-flúor-benzofuran-2-ila, 6-bromo-benzofuran-2-ila, 6-etinil-benzofuran-2-ila, e 6-metil-benzofuran-2-ila.

No seguinte grupo:



5 onde X^2 , X^3 , X^4 , R^{17} e R^{18} têm os mesmos significados que definidos acima, e os números 4 a 7 indicam posições, X^2 é de preferência NH, O ou S, qualquer um entre X^3 e X^4 é de preferência CH ou C, e particularmente, de preferência, C. R^{17} e R^{18} são, cada um independentemente do outro, um átomo

10 de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-alquila. Prefere-se que um entre R^{17} e R^{18} seja um átomo de hidrogênio e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila,

15 grupo alquinila ou grupo halo-alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo

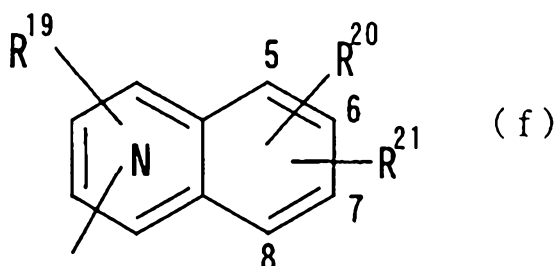
20 alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se particularmente um grupo etinila. A posição substituída pelo átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência, uma posição 5 ou 6 na fórmula

acima, embora ela não deva ser particularmente limitada. Como exemplos preferíveis específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos 5-cloro-indazolila, 5-flúor-indazolila, 5-bromo-indazolila, 5-
 5 etinil-indazol-ila, 6-cloro-indazolila, 6-flúor-indazolila, 6-bromo-indazolila, 6-etinil-indazol-ila, 5-cloro-benzimidazolila, 5-flúor-benzimidazolila, 5-bromo-benzimidazolila, 5-etinil-benzimidazolila, 6-cloro-benzimidazolila, 6-flúor-benzimidazolila, 6-bromo-
 10 benzimidazolila, 6-etinil-benzimidazolila, 5-cloro-benzotiazolila, 5-flúor-benzotiazolila, 5-bromo-benzotiazolila, 5-etinil-benzotiazolila, 6-cloro-benzotiazolila, 6-flúor-benzotiazolila, 6-bromo-benzotiazolila, 6-etinil-benzotiazolila, 5-cloro-
 15 benzoxazolila, 5-flúor-benzoxazolila, 5-bromo-benzoxazolila, 5-etinil-benzoxazolila, 6-cloro-benzoxazolila, 6-flúor-benzoxazolila, 6-bromo-benzoxazolila, 6-etinil-benzoxazolila, 5-cloro-benzoisotiazolila, 5-flúor-benzoisotiazolila, 5-bromo-benzoisotiazolila, 5-etinil-
 20 benzoisotiazolila, 6-cloro-benzoisotiazolila, 6-flúor-benzoisotiazolila, 6-bromo-benzoisotiazolila, 6-etinil-benzoisotiazolila, 5-cloro-benzoisoxazolila, 5-flúor-benzoisoxazolila, 5-bromo-benzoisoxazolila, 5-etinil-benzoisoxazolila, 6-cloro-benzoisoxazolila, 6-flúor-
 25 benzoisoxazolila, 6-bromo-benzoisoxazolila, 6-etinil-benzoisoxazolila. A posição do grupo substituinte supradescrito ligado a T¹ não é particularmente limitada. Os grupos mais preferidos são 5-cloro-indazol-3-ila, 5-

flúor-indazol-3-ila, 5-bromo-indazol-3-ila, 5-etinil-indazol-3-ila, 6-cloro-indazol-3-ila, 6-flúor-indazol-3-ila, 6-bromo-indazol-3-ila, 6-etinil-indazol-3-ila, 5-cloro-benzimidazol-2-ila, 5-flúor-benzimidazol-2-ila, 5-bromo-
 5 benzimidazol-2-ila, 5-etinil-benzimidazol-2-ila, 6-cloro-benzimidazol-2-ila, 6-flúor-benzimidazol-2-ila, 6-bromo-benzimidazol-2-ila, 6-etinil-benzimidazol-2-ila, 5-cloro-benzotiazol-2-ila, 5-flúor-benzotiazol-2-ila, 5-bromo-benzotiazol-2-ila, 5-etinil-benzotiazol-2-ila, 6-cloro-
 10 benzotiazol-2-ila, 6-flúor-benzotiazol-2-ila, 6-bromo-benzotiazol-2-ila, 6-etinil-benzotiazol-2-ila, 5-cloro-benzoxazol-2-ila, 5-flúor-benzoxazol-2-ila, 5-bromo-benzoxazol-2-ila, 5-etinil-benzoxazol-2-ila, 6-cloro-benzoxazol-2-ila, 6-flúor-benzoxazol-2-ila, 6-bromo-
 15 benzoxazol-2-ila, 6-etinil-benzoxazol-2-ila, 5-cloro-benzoisotiazol-3-ila, 5-flúor-benzoisotiazol-3-ila, 5-bromo-benzoisotiazol-3-ila, 5-etinil-benzoisotiazol-3-ila, 6-cloro-benzoisotiazol-3-ila, 6-flúor-benzoisotiazol-3-ila, 6-bromo-benzoisotiazol-3-ila, 6-etinil-benzoisotiazol-3-ila,
 20 5-cloro-benzoisoxazol-3-ila, 5-flúor-benzoisoxazol-3-ila, 5-bromo-benzoisoxazol-3-ila, 5-etinil-benzoisoxazol-3-ila, 6-cloro-benzoisoxazol-3-ila, 6-flúor-benzoisoxazol-3-ila, 6-bromo-benzoisoxazol-3-ila, 6-etinil-benzoisoxazol-3-ila,
 sendo particularmente preferidos os grupos 5-cloro-
 25 benzimidazol-2-ila, 5-flúor-benzimidazol-2-ila, 5-bromo-benzimidazol-2-ila, 5-etinil-benzimidazol-2-ila, 6-cloro-benzimidazol-2-ila, 6-flúor-benzimidazol-2-ila, 6-bromo-benzimidazol-2-ila, 6-etinil-benzimidazol-2-ila, 5-cloro-

benzotiazol-2-ila, 5-flúor-benzotiazol-2-ila, 5-bromo-
 benzotiazol-2-ila, 5-etinil-benzotiazol-2-ila, 6-cloro-
 benzotiazol-2-ila, 6-flúor-benzotiazol-2-ila, 6-bromo-
 benzotiazol-2-ila, 6-etinil-benzotiazol-2-ila, 5-cloro-
 5 benzoxazol-2-ila, 5-flúor-benzoxazol-2-ila, 5-bromo-
 benzoxazol-2-ila, 5-etinil-benzoxazol-2-ila, 6-cloro-
 benzoxazol-2-ila, 6-flúor-benzoxazol-2-ila, 6-bromo-
 benzoxazol-2-ila, 6-etinil-benzoxazol-2-ila. Dentre estes,
 5-cloro-benzimidazol-2-ila, 5-flúor-benzimidazol-2-ila, 5-
 10 bromo-benzimidazol-2-ila, 5-etinil-benzimidazol-2-ila, são
 mais ainda preferidos.

No seguinte grupo:

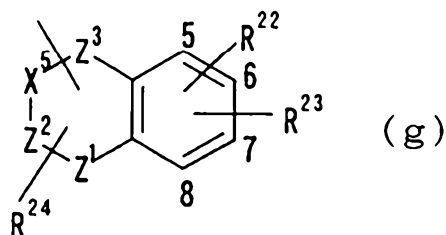


onde N indica que 1 ou 2 átomos de carbono do anel
 substituído com R^{19} foram substituídos com um átomo de
 15 nitrogênio, R^{19} , R^{20} e R^{21} têm os mesmos significados
 definidos acima, e os números 5 a 8 indicam posições, R^{19} ,
 R^{20} e R^{21} são, cada um independentemente do outro, de
 preferência um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de
 halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila
 20 ou grupo halo-alquila. R^{19} é particularmente, de
 preferência, um átomo de hidrogênio. Prefere-se que um entre

R^{20} e R^{21} seja um átomo de hidrogênio e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo haloalquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o
 5 outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se
 10 particularmente um grupo etinila. A posição substituída com um átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência uma posição 6 ou 7 na fórmula acima, embora ela não seja particularmente limitada. Como seus exemplos preferidos específicos, podem ser mencionados os grupos
 15 quinolinila, isoquinolinila e cinolinila. Os mais preferidos são 6-cloro-quinolinila, 6-flúor-quinolinila, 6-bromo-quinolinila, 6-etinil-quinolinila, 6-cloro-isoquinolinila, 6-flúor-isoquinolinila, 6-bromo-isoquinolinila, 6-etinil-isoquinolinila, 7-cloro-cinolinila,
 20 7-flúor-cinolinila, 7-bromo-cinolinila, 7-etinil-cinolinila, sendo particularmente preferidos os grupos 6-cloro-quinolin-2-ila, 6-flúor-quinolin-2-ila, 6-bromo-quinolin-2-ila, 6-etinil-quinolin-2-ila, 6-cloro-quinolin-3-ila, 6-flúor-quinolin-3-ila, 6-bromo-quinolin-3-ila, 6-etinil-quinolin-3-ila,
 25 7-cloro-quinolin-2-ila, 7-flúor-quinolin-2-ila, 7-bromo-quinolin-2-ila, 7-etinil-quinolin-2-ila, 7-cloro-quinolin-3-ila, 7-flúor-quinolin-3-ila, 7-bromo-quinolin-3-ila, 7-etinil-quinolin-3-ila, 6-cloro-isoquinolin-3-ila, 6-

flúor-isoquinolin-3-ila, 6-bromo-isoquinolin-3-ila, 6-
 etinil-isoquinolin-3-ila, 7-cloro-isoquinolin-3-ila, 7-
 flúor-isoquinolin-3-ila, 7-bromo-isoquinolin-3-ila, 7-
 etinil-isoquinolin-3-ila, 7-cloro-cinolin-3-ila, 7-flúor-
 5 cinolin-3-ila, 7-bromo-cinolin-3-ila, 7-etinil-cinolin-3-
 ila. Dentre estes, 6-cloro-quinolin-2-ila, 6-flúor-
 quinolin-2-ila, 6-bromo-quinolin-2-ila, 6-etinil-quinolin-2-
 ila, 7-cloro-quinolin-3-ila, 7-flúor-quinolin-3-ila, 7-
 bromo-quinolin-3-ila, 7-etinil-quinolin-3-ila, 7-cloro-
 10 isoquinolin-3-ila, 7-flúor-isoquinolin-3-ila, 7-bromo-
 isoquinolin-3-ila, 7-etinil-isoquinolin-3-ila, 7-cloro-
 cinolin-3-ila, 7-flúor-cinolin-3-ila, 7-bromo-cinolin-3-ila
 e 7-etinil-cinolin-3-ila são ainda mais preferidos.

No seguinte grupo:



15 onde os números 5 a 8 indicam posições, X⁵ representa CH₂,
 CH, N ou NH, Z¹ representa N, NH ou O, Z² representa CH₂, CH,
 C ou N, Z³ representa CH₂, CH, S, SO₂ ou C=O, X⁵-Z² indica
 que X⁵ e Z² estão unidos entre si por uma ligação simples ou
 ligação dupla, R²², R²³ e R²⁴ têm os mesmos significados como
 20 definidos acima, R²² e R²³ são, cada um independentemente do
 outro, de preferência, um átomo de hidrogênio, um grupo
 ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, grupo

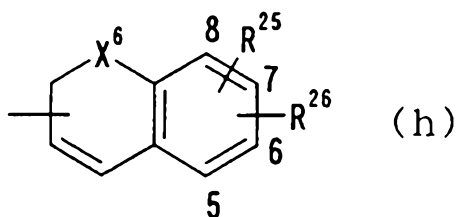
alquenila, grupo alquinila, ou um grupo halo-alquila. Prefere-se que um entre R^{22} e R^{23} seja um átomo de hidrogênio e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se um grupo etinila. A posição substituída com um átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência uma posição 6 ou 7 na fórmula acima, embora ela não seja particularmente limitada. R^{24} é, de preferência, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, e um grupo metila é preferido como grupo alquila. Como R^{24} prefere-se particularmente um átomo de hidrogênio. Como exemplos preferidos específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos 4-oxo-diidroquinolinila, tetraidroquinolinila, 4-oxo-diidroquinazolin-2-ila, 4-oxo-tetraidrocinolinila, 4-oxo-benzopiranila, 4-oxo-benzotiadiazinila, 1,1-dioxi-4-oxo-benzotiadiazinila e benzoxadiazinila. Como seus grupos preferidos específicos, podem ser mencionados os grupos 6-cloro-4-oxo-diidroquinolinila, 6-flúor-4-oxo-diidroquinolinila, 6-bromo-4-oxo-diidroquinolinila, 6-etinil-4-oxo-diidroquinolinila, 7-cloro-4-oxo-diidroquinolinila, 7-flúor-4-oxo-diidroquinolinila, 7-bromo-

4-oxo-diidroquinolinila, 7-etinil-4-oxo-diidroquinolinila,
 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, 6-flúor-4-oxo-1,4-
 diidroquinazolinila, 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila,
 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, 7-cloro-4-oxo-1,4-
 5 diidroquinazolinila, 7-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila,
 7-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, 7-etinil-4-oxo-1,4-
 diidroquinazolinila, 6-cloro-1,2,3,4-tetraidroquinolinila,
 6-flúor-1,2,3,4-tetraidroquinolinila, 6-bromo-1,2,3,4-
 tetraidroquinolinila, 6-etinil-1,2,3,4-tetraidroquinolinila,
 10 7-cloro-1,2,3,4-tetraidroquinolinila, 7-flúor-1,2,3,4-
 tetraidroquinolinila, 7-bromo-1,2,3,4-tetraidroquinolinila,
 7-etinil-1,2,3,4-tetraidroquinolinila, 6-cloro-1,2,3,4-
 tetraidro-4-oxocinolinila, 6-flúor-1,2,3,4-tetraidro-4-
 oxocinolinila, 6-bromo-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, 6-
 15 etinil-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, 7-cloro-1,2,3,4-
 tetraidro-4-oxocinolinila, 7-flúor-1,2,3,4-tetraidro-4-
 oxocinolinila, 7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, 7-
 etinil-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, 6-cloro-4H-4-
 oxobenzopiranila, 6-flúor-4H-4-oxobenzopiranila, 6-bromo-4H-
 20 4-oxobenzopiranila, 6-etinil-4H-4-oxobenzopiranila, 7-cloro-
 4H-4-oxobenzopiranila, 7-flúor-4H-4-oxobenzopiranila, 7-
 bromo-4H-4-oxobenzopiranila, 7-etinil-4H-4-oxobenzopiranila,
 6-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, 6-flúor-1,1-
 dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, 6-bromo-1,1-dioxi-2H-
 25 1,2,4-benzotiadiazinila, 6-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-
 benzotiadiazinila, 7-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-
 benzotiadiazinila, 7-flúor-1,1-dioxi-2H-1,2,4-
 benzotiadiazinila, 7-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-

benzotiadiazinila, 7-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, 6-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, 7-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, e 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinila; sendo preferidos os grupos 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 7-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 7-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 7-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 7-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 7-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 7-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 7-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 7-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 6-cloro-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, 6-flúor-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, 6-bromo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, 6-etinil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, 6-cloro-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 6-flúor-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 6-bromo-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 6-etinil-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 7-cloro-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 7-flúor-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, 7-etinil-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-

ila, 6-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 6-flúor-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 6-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 6-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 7-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 7-flúor-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 7-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 7-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, 6-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 6-flúor-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 6-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 6-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 7-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 7-flúor-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 7-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 7-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, 6-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, 7-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, e 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila. Dentre estes, os grupos 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila e 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila são particularmente preferidos.

No seguinte grupo:



onde X^6 representa O ou S, R^{25} e R^{26} têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e os números 5 a 8 indicam posições, X^6 é de preferência O, e R^{25} e R^{26} são, cada um independentemente do outro, de preferência, um átomo

5 de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, ou um grupo halo-alquila. Prefere-se que um entre R^{25} e R^{26} seja um átomo de hidrogênio e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo

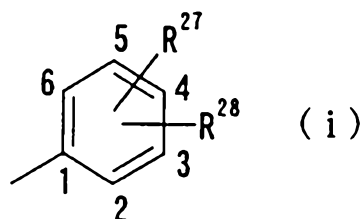
10 alquenila, grupo alquinila ou grupo halo-alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como

15 grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se um grupo etinila. A posição substituída com um átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é, de preferência uma posição 6 ou 7 na fórmula acima, embora ela não seja particularmente limitada.

20 Como seus exemplos específicos, podem ser mencionados os grupos 6-cloro-2H-cromen-3-ila, 6-flúor-2H-cromen-3-ila, 6-bromo-2H-cromen-3-ila, 6-etinil-2H-cromen-3-ila, 7-cloro-2H-cromen-3-ila, 7-flúor-2H-cromen-3-ila, 7-bromo-2H-cromen-3-

ila e 7-etinil-2H-cromen-3-ila, sendo particularmente preferidos os grupos 7-cloro-2H-cromen-3-ila, 7-flúor-2H-cromen-3-ila, 7-bromo-2H-cromen-3-ila e 7-etinil-2H-cromen-3-ila.

5 No seguinte grupo:



onde R^{27} e R^{28} têm os mesmos significados que definidos acima, e os números 1 a 6 indicam posições, prefere-se que um entre R^{27} e R^{28} seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo

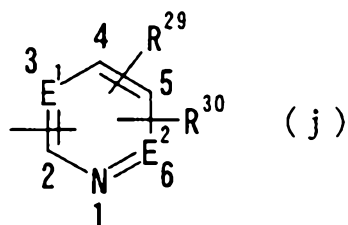
10 ciano, um grupo nitro, grupo amino, átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo haloalquila ou um grupo N,N-dialquil-carbamoíla. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um

15 grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se particularmente um grupo etinila. Como exemplos específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem

20 ser mencionados os grupos fenila, cloro-fenila, flúor-fenila, bromo-fenila, etinil-fenila e cloro-flúor-fenila. A posição substituída pelo átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila nesses grupos é, de preferência,

particularmente uma posição 3 ou 4 na fórmula acima no caso de um substituinte, ou uma combinação de uma posição 4 e uma posição 2 ou 3 na fórmula acima no caso de dois substituintes, embora ela não deva ser particularmente limitada. Como exemplos preferíveis específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos fenila, 4-cloro-fenila, 4-flúor-fenila, 4-bromo-fenila, 4-etinil-fenila, 3-cloro-fenila, 3-flúor-fenila, 3-bromo-fenila, 3-etinil-fenila, 3-cloro-4-flúor-fenila, 4-cloro-3-flúor-fenila, 4-cloro-2-flúor-fenila, 2-cloro-4-flúor-fenila, 4-bromo-2-flúor-fenila, 2-bromo-4-flúor-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 2,4-diflúor-fenila, 2,4-dibromo-fenila, 4-cloro-3-metil-fenila, 4-flúor-3-metil-fenila, 4-bromo-3-metil-fenila, 4-cloro-2-metil-fenila, 4-flúor-2-metil-fenila, 4-bromo-2-metil-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 3,4-diflúor-fenila e 3,4-dibromo-fenila.

No seguinte grupo:

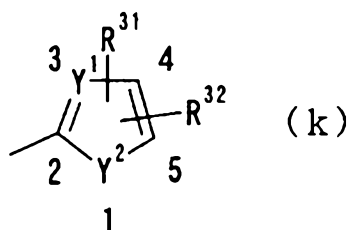


onde E^1 , E^2 , R^{29} e R^{30} têm os mesmos significados que definidos acima, e os números 1 a 6 indicam posições, prefere-se que um entre R^{29} e R^{30} seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo

alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, ou um grupo halo-
 alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o
 outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de
 halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste
 5 caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de
 flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um
 grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se
 particularmente um grupo etinila. Como exemplos específicos
 do grupo representado pela fórmula acima, podem ser
 10 mencionados os grupos piridila, pirimidila e piridazinila.
 A posição substituída com o átomo de halogênio, grupo
 alquila ou grupo alquinila nesses grupos é, de preferência,
 particularmente, uma posição 4 ou 5 na fórmula acima, no
 caso em que sua ligação ao grupo T¹ seja na posição 2 da
 15 fórmula acima, embora ela não deva ser particularmente
 limitada. Como seus exemplos preferidos específicos, podem
 ser mencionados os grupos 2-piridila, 3-piridila, 4-
 piridila, 4-cloro-2-piridila, 4-flúor-2-piridila, 4-bromo-2-
 piridila, 4-etinil-2-piridila, 4-cloro-3-piridila, 4-flúor-
 20 3-piridila, 4-bromo-3-piridila, 4-etinil-3-piridila, 5-
 cloro-2-piridila, 5-flúor-2-piridila, 5-bromo-2-piridila, 5-
 etinil-2-piridila, 4-cloro-5-flúor-2-piridila, 5-cloro-4-
 flúor-2-piridila, 5-cloro-3-piridila, 5-flúor-3-piridila, 5-
 bromo-3-piridila, 5-etinil-3-piridila, 5-cloro-2-pirimidila,
 25 5-flúor-2-pirimidila, 5-bromo-2-pirimidila, 5-etinil-2-
 pirimidila, 4-cloro-3-piridazinila, 4-flúor-3-piridazinila,
 4-bromo-3-piridazinila, 4-etinil-3-piridazinila, 6-cloro-3-
 piridazinila, 6-flúor-3-piridazinila, 6-bromo-3-piridazinila

e 6-etinil-3-piridazinila. Os grupos particularmente preferidos são 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 4-cloro-2-piridila, 4-flúor-2-piridila, 4-bromo-2-piridila, 4-etinil-2-piridila, 4-cloro-3-piridila, 4-flúor-3-piridila, 4-bromo-3-piridila, 4-etinil-3-piridila, 5-cloro-2-piridila, 5-flúor-2-piridila, 5-bromo-2-piridila, 5-etinil-2-piridila, 4-cloro-5-flúor-2-piridila, 5-cloro-4-flúor-2-piridila, 5-cloro-3-piridila, 5-flúor-3-piridila, 5-bromo-3-piridila, 5-etinil-3-piridila, 6-cloro-3-piridazinila, 6-flúor-3-piridazinila, 6-bromo-3-piridazinila, 6-etinil-3-piridazinila, 4-cloro-3-piridazinila, 4-flúor-3-piridazinila, 4-bromo-3-piridazinila e 4-etinil-3-piridazinila. Dentre estes, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-cloro-2-piridila, 5-flúor-2-piridila, 5-bromo-2-piridila, 5-etinil-2-piridila, 5-cloro-4-flúor-2-piridila, 4-cloro-5-flúor-2-piridila, 4-cloro-3-piridazinila, 4-flúor-3-piridazinila, 4-bromo-3-piridazinila e 4-etinil-3-piridazinila são ainda mais preferidos.

No seguinte grupo:



onde Y^1 , Y^2 , R^{31} e R^{32} têm os mesmos significados que definidos acima, e os números 1 a 5 indicam posições, prefere-se que um entre R^{31} e R^{32} seja um átomo de hidrogênio

ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, ou um grupo haloalquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o

5 outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se

10 particularmente um grupo etinila. Como exemplos específicos do grupo representado pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos tienila, pirrolila, furila, oxazolila e tiazolila. A posição substituída com o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila nesses grupos é,

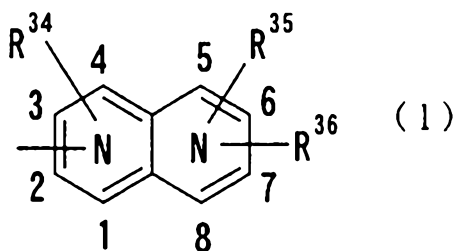
15 de preferência, particularmente, uma posição 4 ou 5 na fórmula acima, embora ela não seja particularmente limitada. Como seus exemplos preferidos específicos, podem ser mencionados os grupos 4-cloro-2-tienila, 4-flúor-2-tienila, 4-bromo-2-tienila, 4-etinil-2-tienila, 4-cloro-2-pirrolila,

20 4-flúor-2-pirrolila, 4-bromo-2-pirrolila, 4-etinil-2-pirrolila, 4-cloro-2-furila, 4-flúor-2-furila, 4-bromo-2-furila, 4-etinil-2-furila, 5-cloro-2-tienila, 5-flúor-2-tienila, 5-bromo-2-tienila, 5-etinil-2-tienila, 5-cloro-2-tiazolila, 5-flúor-2-tiazolila, 5-bromo-2-tiazolila, 5-

25 etinil-2-tiazolila, 5-cloro-2-oxazolila, 5-flúor-2-oxazolila, 5-bromo-2-oxazolila e 5-etinil-2-oxazolila. Os grupos particularmente preferidos são 5-cloro-2-tiazolila, 5-flúor-2-tiazolila, 5-bromo-2-tiazolila e 5-etinil-2-

tiazolila.

No seguinte grupo:



onde os números 1 a 8 indicam posições, cada N indica que um dos 4 átomos de carbono nas posições 1 a 4 e qualquer um dos 4 átomos de carbono das posições 5 a 8 foi substituído com um átomo de nitrogênio, e R^{34} a R^{36} têm os mesmos significados que definidos acima, a posição de cada átomo de nitrogênio pode estar em qualquer relação posicional, e R^{34} é, de preferência, um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio. Prefere-se que um entre R^{35} e R^{36} seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, ou um grupo halo-alquila. Dentre outros, prefere-se particularmente que o outro grupo seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é, de preferência, um átomo de flúor, cloro ou bromo. Como grupo alquila, prefere-se um grupo metila. Como grupo alquinila, prefere-se particularmente um grupo etinila. A posição substituída com o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila não deve ser particularmente limitada. Como exemplos preferidos dos grupos específicos representados

pela fórmula acima, podem ser mencionados os grupos 6-cloro-1,5-naftiridin-2-ila, 6-flúor-1,5-naftiridin-2-ila, 6-bromo-1,5-naftiridin-2-ila, 6-etinil-1,5-naftiridin-2-ila, 7-cloro-1,5-naftiridin-2-ila, 7-flúor-1,5-naftiridin-2-ila, 7-bromo-1,5-naftiridin-2-ila, 7-etinil-1,5-naftiridin-2-ila, 6-cloro-1,5-naftiridin-3-ila, 6-flúor-1,5-naftiridin-3-ila, 6-bromo-1,5-naftiridin-3-ila, 6-etinil-1,5-naftiridin-3-ila, 7-cloro-1,5-naftiridin-3-ila, 7-flúor-1,5-naftiridin-3-ila, 7-bromo-1,5-naftiridin-3-ila, 7-etinil-1,5-naftiridin-3-ila, 6-cloro-1,7-naftiridin-2-ila, 6-flúor-1,7-naftiridin-2-ila, 6-bromo-1,7-naftiridin-2-ila, 6-etinil-1,7-naftiridin-2-ila, 6-cloro-1,7-naftiridin-3-ila, 6-flúor-1,7-naftiridin-3-ila, 6-bromo-1,7-naftiridin-3-ila, 6-etinil-1,7-naftiridin-3-ila, 6-cloro-1,8-naftiridin-2-ila, 6-flúor-1,8-naftiridin-2-ila, 6-bromo-1,8-naftiridin-2-ila, 6-etinil-1,8-naftiridin-2-ila, 7-cloro-1,8-naftiridin-2-ila, 7-flúor-1,8-naftiridin-2-ila, 7-bromo-1,8-naftiridin-2-ila, 7-etinil-1,8-naftiridin-2-ila, 7-cloro-1,8-naftiridin-3-ila, 7-flúor-1,8-naftiridin-3-ila, 7-bromo-1,8-naftiridin-3-ila, 7-etinil-1,8-naftiridin-3-ila, 6-cloro-2,5-naftiridin-3-ila, 6-flúor-2,5-naftiridin-3-ila, 6-bromo-2,5-naftiridin-3-ila, 6-etinil-2,5-naftiridin-3-ila, 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ila, 7-flúor-2,5-naftiridin-3-ila, 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ila, 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ila, 7-cloro-2,6-naftiridin-3-ila, 7-flúor-2,6-naftiridin-3-ila, 7-bromo-2,6-naftiridin-3-ila, 7-etinil-2,6-naftiridin-3-ila, 6-cloro-2,8-naftiridin-3-ila, 6-flúor-2,8-naftiridin-3-ila, 6-bromo-2,8-naftiridin-3-ila, 6-etinil-2,8-naftiridin-3-ila, 7-cloro-2,8-naftiridin-3-ila, 7-flúor-2,8-naftiridin-3-ila,

7-bromo-2,8-naftiridin-3-ila e 7-etinil-2,8-naftiridin-3-ila. Os seus exemplos particularmente preferidos incluem 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ila, 7-flúor-2,5-naftiridin-3-ila, 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ila, 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ila.

5 Além dos 12 grupos (a) até (l) supramencionados, um grupo tienopirrolila, que pode ser substituído, é preferido. Este grupo pode ter 1 a 3 substituintes, e os exemplos dos substituintes incluem um grupo hidroxila, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, átomos de
 10 halogênio, grupos alquila, grupos alquenila, grupos alquinila, grupos halo-alquila, grupos hidróxi-alquila, grupos alcóxi, grupos alcóxi-alquila, um grupo carboxila, grupos carbóxi-alquila, grupos acila, um grupo carbamoíla, grupos N-alquil-carbamoíla, grupos N,N-dialquil-carbamoíla,
 15 grupos alcóxi-carbonila, um grupo amidino e grupos alcóxi-carbonil-alquila. Dentre estes, os preferidos são um grupo ciano, átomos de halogênio, grupos alquila, grupos alquenila, grupos alquinila e grupos halo-alquila. Como seus exemplos preferidos específicos, podem ser mencionados
 20 os grupos 2-cloro-tieno[2,3-b]-pirrol-5-ila, 2-flúor-tieno[2,3-b]-pirrol-5-ila, 2-bromo-tieno[2,3-b]-pirrol-5-ila, e 2-etinil-tieno[2,3-b]-pirrol-5-ila.

Grupo Q¹

Na presente invenção, Q¹ significa um grupo
 25 hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico

fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído.

Como exemplos do hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, podem ser mencionados os grupos ciclo-pentila, ciclo-pentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, e fenila. Os grupos preferidos são ciclo-pentila, ciclo-hexila e fenila, sendo particularmente preferido um grupo fenila.

O grupo heterocíclico saturado ou insaturado, tendo 5 a 7 membros, significa um grupo heterocíclico monovalente que tem pelo menos um hetero átomo selecionado entre átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e seus exemplos podem incluir os grupos furila, pirrolila, tienila, pirazolila, imidazolila, pirazolinila, oxazolila, oxazolinila, tiazolila, tiazolinila, tiadiazolila, furazanila, piranila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, oxazinila, oxadiazinila, morfolinila, tiazinila, tiadiazinila, tiomorfolinila, tetrazolila, triazolila, triazinila, azepinila, diazepinila, e triazepinila. Os preferidos são os grupos tienila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila, furazanila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, morfolinila, tiadiazinila e triazolila, sendo particularmente preferidos os grupos tienila, tiazolila, pirazolila, imidazolila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirrolidinila, piperazinila e piperidinila. Destes grupos

heterocíclicos, os grupos heterocíclicos que contêm nitrogênio podem estar na forma de N-óxido.

O grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, significa o mesmo grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, descrito na descrição de Q⁴ na fórmula genérica (1). Como seus exemplos específicos, podem ser mencionados os grupos indenila, indanila, naftila, tetraidronaftila, antrila e fenantrila, sendo preferidos os grupos indenila, indanila, naftila e tetraidronaftila.

O grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, significa o mesmo grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, descrito na descrição de Q⁴ na fórmula genérica (1). Como seus exemplos específicos, podem ser mencionados os grupos benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, indolila, indolinila, isoindolila, isoindolinila, indazolila, quinolila, hidroquinolila, 4-oxo-diidroquinolila (diidroquinon-4-ona), tetraidroquinolila, isoquinolila, tetraidroisoquinolila, cromenila, cromanila, isocromanila, 4H-4-oxobenzopiranila, 3,4-diidro-4H-4-oxobenzopiranila, 4H-quinolizininila, quinazolinila, diidroquinazolinila, tetraidroquinazolinila, quinoxalila, tetraidroquinoxalila, cinolinila, tetraidrocinolinila, indolizininila, tetraidroindolizininila, benzotiazolila, tetraidrobenzotiazolila, benzoxazolila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, benzimidazoíla, naftiridinila, tetraidronaftiridinila, tienopiridila,

tetraidrotienopiridila, tiazolopiridila,
 tetraidrotiazolopiridila, tiazolopiridazinila,
 tetraidrotiazolopiridazinila, pirrolopiridila,
 diidropirrolopiridila, tetraidropirrolopiridila,
 5 pirrolopirimidinila, diidropirrolopirimidinila,
 piridoquinazolila, diidropiridoquinazolila,
 piridopirimidinila, tetraidropiridopirimidinila,
 piranotiazolila, diidropiranotiazolila, fuopiridila,
 tetraidrofuoopiridila, oxazolopiridila,
 10 tetraidrooxazolopiridila, oxazolopiridazinila,
 tetraidrooxazolopiridazinila, pirrolotiazolila,
 diidropirrolotiazolila, pirrolooxazolila,
 diidropirrolooxazolila, tienopirrolila, tiazolopirimidinila,
 diidrotiazolopirimidinila, 4-oxo-tetraidrocinolinila, 1,2,4-
 15 benzotiadinila, 1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadinila,
 1,2,4-benzoxadiadinila, ciclopentapiranila, tienofuranila,
 fuopiranila, piridoxazinila, pirazoloxazolila,
 imidazotiazolila, imidazopiridila, tetraidroimidazopiridila,
 pirazinopiridazinila, benzisoquinolila, furocinolila,
 20 pirazolotiazolopiridazinila, tetraidropirazolotiazolo-
 piridazinila, hexaidropirazolotiazolopiridazinila,
 imidazotriadinila, oxazolopiridila, benzoxepinila,
 benzoazepinila, tetraidrobenzoazepinila, benzodiazepinila,
 benzotriazepinila, tienoazepinila, tetraidrotienoazepinila,
 25 tienodiazepinila, tienotrizepinila, tiazoloazepinila,
 tetraidrotiazoloazepinila, 4,5,6,7-tetraidro-5,6-
 tetrametilenotiazolopiridazinila, e 5,6-trimetileno-4,5,6,7-
 tetraidro-tiazolopiridazinila. Os preferidos são os grupos

benzotiazolila, tetraidrobenzotiazolila, tienopiridila,
tetraidrotienopiridila, tienopirrolila, tiazolopiridila,
tetraidrotiazolopiridila, tiazolopiridazinila,
tetraidrotiazolopiridazinila, pirrolopirimidinila,
5 diidropirrolopirimidinila, piranotiazolila, diidropirano-
tiazolila, fuopiridila, tetraidrofuopiridila,
oxazolopiridila, tetraidrooxazolopiridila, pirrolopiridila,
diidropirrolopiridila, tetraidropirrolopiridila,
oxazolopiridazinila, tetraidrooxazolopiridazinila,
10 pirrolotiazolila, diidropirrolotiazolila, pirrolooxazolila,
diidropirrolooxazolila, tiazolopirimidinila, diidrotiazolo-
pirimidinila, benzoazepinila, tetraidrobenzoazepinila,
tiazoloazepinila, tetraidrotiazoloazepinila, 4,5,6,7-
tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinila, e 5,6-
15 trimetileno-4,5,6,7-tetraidro-tiazolopiridazinila, sendo
particularmente preferidos os grupos tetraidrobenzo-
tiazolila, tetraidrotienopiridila, tetraidrotiazolopiridila,
tetraidrotiazolopiridazinila, diidropirrolopirimidinila,
diidropiranotiazolila, tetraidrooxazolopiridila, diidro-
20 pirrolotiazolila, 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametileno-
tiazolopiridazinila, e 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetraidro-
tiazolopiridazinila.

Nenhuma limitação específica é imposta sobre a
forma de fusão dos grupos heterocíclicos fundidos. Por
25 exemplo, a tienopiridina pode ser qualquer uma entre
tieno[2,3-b]piridina, tieno[2,3-c]-piridina, tieno[3,2-
b]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[3,4-b]piridina, e
tieno[3,4-c]-piridina, sendo preferidas a tieno[2,3-c]-

piridina e tieno[3,2-c]piridina. A tienopirrolila pode ser qualquer uma entre tieno[2,3-b]pirrolila e tieno[3,2-b]pirrolila. A tiazolopiridina pode ser qualquer uma entre tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, tiazolo[3,4-a]piridina e tiazolo[3,2-a]piridina, sendo preferidas a tiazolo[4,5-c]piridina e tiazolo[5,4-c]piridina. A tiazolopiridazina pode ser qualquer uma entre tiazolo[4,5-c]piridazina, tiazolo[4,5-d]piridazina, tiazolo[5,4-c]piridazina e tiazolo[3,2-b]piridazina, sendo preferida a tiazolo[4,5-d]piridazina. A pirrolopiridina pode ser qualquer uma entre pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,4-b]piridina e pirrolo[3,4-c]piridina, sendo preferidas a pirrolo[2,3-c]piridina e pirrolo[3,2-c]piridina. A pirrolopirimidina pode ser qualquer uma entre pirrolo[3,4-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina e pirrolo[2,3-d]pirimidina, sendo preferida a pirrolo[3,4-d]pirimidina. A piridopirimidina pode ser qualquer uma entre pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[4,3-d]pirimidina, pirido[1,2-c]pirimidina e pirido[1,2-a]pirimidina, sendo preferidas a pirido[3,4-d]pirimidina e pirido[4,3-d]pirimidina. O piranotiazol pode ser qualquer um entre pirano[2,3-d]tiazol, pirano[4,3-d]tiazol, pirano[3,4-d]tiazol e pirano[3,2-d]tiazol, sendo preferidos o pirano[4,3-d]tiazol e pirano[3,4-d]tiazol. A furopiridina pode ser qualquer uma entre furo[2,3-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo

[3,4-b]piridina e furo[3,4-c]piridina, sendo preferidas a furo[2,3-c]piridina e furo[3,2-c]piridina. A oxazolopiridina pode ser qualquer uma entre oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, 5 oxazolo[5,4-c]piridina, oxazolo[3,4-a]piridina e oxazolo[3,2-a]piridina, sendo preferidas a oxazolo[4,5-c]piridina e oxazolo[5,4-c]piridina, A oxazolopiridazina pode ser qualquer uma entre oxazolo[4,5-c]piridazina, oxazolo[4,5-d]piridazina, oxazolo[5,4-c]piridazina e oxazolo[3,4-b]piridazina, sendo preferida a oxazolo[4,5-d]piridazina. O 10 pirrolotiazol pode ser qualquer um entre pirrolo[2,1-b]tiazol, pirrolo[1,2-c]tiazol, pirrolo[2,3-d]tiazol, pirrolo[3,2-d]tiazol e pirrolo[3,4-d]tiazol, sendo preferido o pirrolo[3,4-d]tiazol. O pirrolooxazol pode ser qualquer 15 um entre pirrolo[2,1-b]oxazol, pirrolo[1,2-c]oxazol, pirrolo[2,3-d]oxazol, pirrolo[3,2-d]oxazol e pirrolo[3,4-d]oxazol, sendo preferido o pirrolo[3,4-d]oxazol. A benzoazepina pode ser qualquer uma entre 1H-1-benzoazepina, 1H-2-benzoazepina e 1H-3-benzoazepina, sendo preferida a 1H- 20 3-benzoazepina. A tiazolo[4,5-c]azepina pode ser qualquer uma entre 4H-tiazolo[4,5-c]azepina, 4H-tiazolo[4,5-d]azepina e 4H-tiazolo[5,4-c]azepina, sendo preferida a 4H-tiazolo[4,5-d]azepina. A tieno[2,3-c]azepina pode ser qualquer uma entre 4H-tieno[2,3-d]azepina e 4H-tieno[2,3-c]azepina, sendo preferida a 4H-tieno[2,3-d]azepina. 25

Destes grupos heterocíclicos, os grupos heterocíclicos que contêm nitrogênio podem estar na forma de um N-óxido. Incidentalmente, a posição do grupo

substituente acima ligado a Q² não é particularmente limitada.

Os grupos hidrocarboneto cíclicos com 5 ou 6 membros, saturados ou insaturados, os grupos heterocíclicos com 5 a 7 membros, saturados ou insaturados, os grupos hidrocarboneto bicíclicos ou tricíclicos fundidos, saturados ou insaturados, e os grupos heterocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos fundidos, saturados ou insaturados, podem ter, cada um, 1 a 3 substituintes. Os exemplos dos substituintes podem incluir um grupo hidroxila; átomos de halogênio, tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de iodo; grupos halo-metila, tendo 1 a 3 substituintes halógenos; um grupo amino; um grupo ciano; um grupo amidino; um grupo hidróxi-amidino; grupos alquila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 1 a 6 átomos de carbono (aqui doravante referidos como grupos alquila de C₁-C₆, os quais significam grupos alquila lineares, ramificados e cíclicos, como por exemplo, grupos alquila lineares ou ramificados, tais como metila, etila, isopropila e t-butila; grupos ciclo-alquila de C₃-C₆, tais como o grupo ciclo-propila, grupo ciclo-butila, grupo ciclo-pentila e grupo 1-metil-ciclo-propila; e grupos ciclo-alkil(C₃-C₆)-alquila de C₁-C₆, tal como o grupo ciclo-propil-metila); grupos hidróxi-alquila de C₁-C₆, tais como os grupos hidróxi-etila e 1,1-dimetil-2-hidróxi-etila; grupos alcóxi de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo metóxi, grupo etóxi e similares; grupos alcóxi(C₁-C₆)-alquila de C₁-C₆; um grupo carboxila; grupos carbóxi-alquila de C₂-C₆, como por exemplo, o grupo carbóxi-

metila e similares; grupos alcóxi(C₂-C₆)-carbonil-alquila de C₁-C₆, tal como por exemplo, o grupo metóxi-carbonil-metila, grupo t-butóxi-carbonil-metila, e similares; grupos amidino substituídos com um grupo alcóxi-carbonila de C₂-C₆; grupos alquenila de C₂-C₆, tal como por exemplo, o grupo vinila, grupo alila, e similares; grupos alquinila de C₂-C₆, tal como por exemplo, o grupo etinila, grupo propinila, e similares; grupos alcóxi-carbonila de C₂-C₆, como por exemplo o grupo metóxi-carbonila, grupo etóxi-carbonila, grupo t-butóxi-carbonila, e similares; grupos amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo amino-metila, grupo amino-etila, e similares; grupos alquil(C₁-C₆)-amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo N-metil-amino-metila, grupo N-etil-amino-metila, e similares; grupos dialquil(C₁-C₆)-amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo N,N-dimetil-amino-metila, grupo N,N-dietil-amino-metila, grupo N-etil-N-metil-amino-etila, e similares; grupos alcóxi(C₂-C₆)-carbonil-amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo metóxi-carbonil-amino-etila, grupo t-butóxi-carbonil-amino-etila, e similares; grupos alcanoíla de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo formila, grupo acetila, grupo metil-propionila, grupo ciclo-pentano-carbonila, e similares; grupos alcanoil(C₁-C₆)-amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo acetil-amino-metila, e similares; grupos alquil(C₁-C₆)-sulfonila, como por exemplo, o grupo metano-sulfonila e similares; grupos alquil(C₁-C₆)-sulfonil-amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo metano-sulfonil-amino-metila e similares; um grupo carbamoíla; grupos

alquil(C₁-C₆)-carbamoíla, como por exemplo, o grupo metil-carbamoíla, grupo etil-carbamoíla, grupo isopropil-carbamoíla, grupo t-butil-carbamoíla, e similares; grupos N,N-dialquil(C₁-C₆)-carbamoíla, como por exemplo, o grupo

5 dimetil-carbamoíla, grupo dietil-carbamoíla, grupo metil-etil-carbamoíla, e similares; grupos alquil(C₁-C₆)-amino, como por exemplo, o grupo N-metil-amino, N-etil-amino, e similares; grupos dialquil(C₁-C₆)-amino, como por exemplo, o grupo N,N-dimetil-amino, grupo N,N-dietil-amino, N-etil-N-

10 metil-amino, e similares; grupos heterocíclicos com 5 ou 6 membros, contendo um entre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou dois desses átomos iguais ou diferentes, como por exemplo, o grupo pirrolidinila, grupo piperidinila, grupo piperazinila, grupo morfolinila, grupo piridila, grupo

15 pirimidinila, grupo tetraidropiranila, e similares; grupos heterocíclicos de 5 ou 6 membros acima -alquila de C₁-C₄ (como por exemplo, o grupo morfolino-metila e similares); e grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros acima amino-alquila de C₁-C₆, como por exemplo, o grupo N-(oxazol-2-il)-amino-

20 metila e similares.

Como exemplos específicos de Q¹, podem ser mencionados os grupos heterocíclicos bicíclicos tais como 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 5-ciclo-propil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 5-carbóxi-metil-

25 4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 5-butil -4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 5-metil-

4,5,6,7-tetraidrothiazolo[4,5-c]-piridin-2-ila, 6-metil-
 4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c]-piridin-2-ila, 5-metil-
 4,5,6,7-tetraidrooxazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, 5-metil-4,6-
 diidro-5H-pirrolo[3,4-d]-tiazol-2-ila, 5,7-diidro-6-metil-
 5 pirrolo[3,4-d]-pirimidin-2-ila, 5,6-dimetil-4,5,6,7-
 tetraidrothiazolo[4,5-d]-piridazin-2-ila, 5,6-dimetil-
 4,5,6,7-tetraidrooxazolo[4,5-d]-piridazin-2-ila, 5-dimetil-
 amino-4,5,6,7-tetraidrobenczo[d]-tiazol-2-ila, 5-(4-piridil)-
 4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridin-2-ila, e 6,7-diidro-
 10 4H-pirano[4,3-d]-tiazol-2-ila; e grupos heterocíclicos com 5
 ou 6 membros, tais como grupos piridila, tais como 4-
 piridila e 2-piridila; grupos diidrooxazolila, tal como 4,5-
 diidrooxazol-2-ila; 4-[N-(4,5-diidrooxazol-2-il)-N-metil-
 amino-metil]-tiofen-2-ila, 4-[N-(4,5-diidrooxazol-2-il)-N-
 15 metil-amino-metil]-3-cloro-tiofen-2-ila, 5-(N-metil-amino-
 metil)-tiazol-2-ila, 5-(N-metil-amino-metil)-tiofen-2-ila,
 5-(N-metil-amino-metil)-tiofen-2-ila, 5-(N,N-dimetil-amino-
 metil)-tiazol-2-ila, 5-(N,N-dimetil-amino-metil)-tiofen-2-
 ila, e 5-(N,N-dimetil-amino-metil)-piridin-2-ila.
 20 Incidentalmente, Q¹ não está de forma alguma limitado a
 estes exemplos.

Grupo Q²

O grupo Q² significa uma ligação simples, um grupo
 hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado,
 25 com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo
 heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7
 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto
 bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou

insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído.

No grupo Q^2 , o grupo hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros significa um grupo bivalente derivado do grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, descrito na descrição de Q^4 na fórmula genérica (1). Como seus exemplos específicos, podem ser mencionados os grupos ciclo-hexileno, ciclohexenileno e fenileno, sendo preferidos os grupos ciclo-hexileno e fenileno.

O grupo heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, significa um grupo bivalente derivado do anel heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, descrito na descrição de Q^4 na fórmula genérica (1). Como seus exemplos específicos, podem ser mencionados os grupos bivalentes derivados de furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol, triazina, azepieno, diazepina e triazepina. Dentre estes, os seus exemplos preferidos incluem grupos bivalentes derivados de pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, tiadiazol, furazano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, triazol, triazina, azepieno, diazepina e triazepina.

O hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido,

bivalente, saturado ou insaturado, significa um grupo bivalente derivado do grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, descrito na descrição de Q⁴ na fórmula genérica (1). Como seus exemplos
 5 específicos, podem ser mencionados os grupos bivalentes derivados de indeno, indano, naftaleno, tetraidronaftaleno, antraceno, fenantreno, e similares. Como seus exemplos preferidos, podem ser mencionados os grupos bivalentes derivados de indano e naftaleno.

10 O grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, significa um grupo bivalente derivado do anel heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, descrito na descrição de Q⁴ na fórmula genérica (1). Como seus exemplos
 15 específicos, podem ser mencionados os grupos bivalentes derivados de benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, indazol, quinolina, tetraidroquinolina, isoquinolina, tetraidroisoquinolina, quinazolina, diidroquinazolina, tetraidroquinazolina, quinoxalina, tetraidroquinoxalina,
 20 cinolina, tetraidrocinolina, indolizina, tetraidroindolizina, benzotiazol, tetraidrobenzotiazol, naftiridina, tetraidronaftiridina, tienopiridina, tetraidrotienopiridina, tiazolopiridina, tetraidrotiazolopiridina, tiazolopiridina, tetraidrotiazolpiridina, tiazolopiridazina, tetraidrotiazol-
 25 lopiridazina, pirrolopiridina, diidropirrolopiridina, tetraidropirrolopiridina, pirrolopirimidina, diidropirrol-
 opirimidina, diidropiridoquinazolina, piranotiazol, diidropiranotiazol, fuopiridina, tetraidrofuopiridina,

oxazolopiridina, tetraidrooxazolopiridinna, oxazolo-
 piridazina, tetraidrooxazolopiridazina, pirrolotiazol,
 diidropirrolotiazol, pirrolooxazol, diidropirrolooxazol, e
 benzoazepina. Como seus exemplos preferidos, podem ser
 5 mencionados os grupos bivalentes derivados de benzofurano,
 benzotiofeno, indol, indazol, quinolina, isoquinolina,
 tetraidroisoquinolina, benzotiazol, naftiridina,
 tienopiridina, tiazolopiridina, tetraidrotiazolopiridina,
 tiazolopiridazina, pirrolopiridina, tetraidro-
 10 pirrolopiridina, piridopirimidina, piranotiazol,
 diidropiranotiazol, furopiridina, oxazolopiridina,
 oxazolopiridazina, pirrolotiazol, diidropirrolotiazol,
 pirrolooxazol e diidropirrolooxazol. Nenhuma limitação
 específica é imposta sobre a forma de fusão do grupo
 15 heterocíclico fundido. Por exemplo, a naftiridina pode ser
 qualquer uma entre 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- e 2,7-
 naftiridina, a tienopiridina pode ser qualquer uma entre
 tieno[2,3-b]piridina, tieno[2,3-c]-piridina, tieno[3,2-
 b]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[3,4-b]piridina, e
 20 tieno[3,4-c]-piridina, a tiazolopiridina pode ser qualquer
 uma entre tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina,
 tiazolo[5,4-b]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, tiazolo[3,4-
 a]piridina e tiazolo[3,2-a]piridina, a tiazolopiridazina
 pode ser qualquer uma entre tiazolo[4,5-c]piridazina,
 25 tiazolo[4,5-d]piridazina, tiazolo[5,4-c]piridazina e
 tiazolo[3,2-b]piridazina, a pirrolopiridina pode ser
 qualquer uma entre pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-
 c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina,

pirrolo[3,4-b]piridina e pirrolo[3,4-c]piridina, a
 pirrolopirimidina pode ser qualquer uma entre pirrolo[3,4-
 d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina e pirrolo[2,3-
 d]pirimidina, a piridopirimidina pode ser qualquer uma entre
 5 pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina e
 pirido[3,4-d]pirimidina, o piranotiazol pode ser qualquer um
 entre pirano[2,3-d]tiazol, pirano[4,3-d]tiazol, pirano[3,4-
 d]tiazol e pirano[3,2-d]tiazol, a furopiridina pode ser
 qualquer uma entre furo[2,3-b]piridina, furo[2,3-c]piridina,
 10 furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo[3,4-
 b]piridina e furo[3,4-c]piridina, a oxazolopiridina pode ser
 qualquer uma entre oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[4,5-
 c]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina,
 oxazolo[3,4-a]piridina e oxazolo[3,2-a]piridina, a
 15 oxazolopiridazina pode ser qualquer uma entre oxazolo[4,5-
 c]piridazina, oxazolo[4,5-d]piridazina, oxazolo[5,4-
 c]piridazina e oxazolo[3,4-b]piridazina, o pirrolotiazol
 pode ser qualquer um entre pirrolo[2,1-b]tiazol,
 pirrolo[1,2-c]tiazol, pirrolo[3,2-d]tiazol e pirrolo[3,4-
 20 d]tiazol, e o pirrolooxazol pode ser qualquer um entre
 pirrolo[2,1-b]oxazol, pirrolo[1,2-c]oxazol, pirrolo[2,3-
 d]oxazol, pirrolo[3,2-d]oxazol e pirrolo[3,4-d]oxazol, sendo
 preferido o pirrolo[3,4-d]oxazol. Outras formas de fusão
 que não estas podem ser consideradas.

25 Os grupos hidrocarboneto cíclicos bivalentes com 5
 ou 6 membros, saturados ou insaturados, os grupos
 heterocíclicos bivalentes com 5 a 7 membros, saturados ou
 insaturados, os grupos hidrocarboneto bicíclicos ou

tricíclicos fundidos, bivalentes, saturados ou insaturados, e os grupos heterocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos fundidos, bivalentes, saturados ou insaturados, podem ter, cada um, 1 a 3 substituintes. Os exemplos dos substituintes

5 podem incluir um grupo hidroxila; átomos de halogênio, tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de iodo; grupos halo-alquila, tendo 1 a 3 átomos de halogênio; um grupo amino; um grupo ciano; grupos amino-alquila; um grupo amidino; um grupo hidróxi-amidino; grupos

10 alquila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 1 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, grupo metila, grupo etila, grupo etóxi, etc.), grupos alcóxi lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 1 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, grupo metóxi, etc.); grupo amidino substituído

15 com grupo alcóxi-carbonila linear, ramificado ou cíclico, tendo 2 a 7 átomos de carbono (como por exemplo, grupo metóxi-carbonil-amidino, grupo etóxi-carbonil-amidino, etc.); grupos alquenila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 2 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, grupo

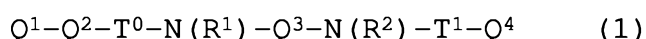
20 vinila, grupo alila, etc.), grupos alquinila lineares ou ramificados, tendo 2 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, grupo etinila, grupo propinila, etc.), grupos alcóxi-carbonila lineares, ramificados ou cíclicos, tendo 2 a 6 átomos de carbono (como por exemplo, grupo metóxi-

25 carbonila, grupo etóxi-carbonila, etc.), e grupo carbamoíla.

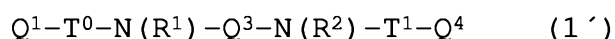
Os grupos preferíveis em Q² acima são uma ligação simples, grupos hidrocarboneto cíclicos bivalentes com 5 ou 6 membros, saturados ou insaturados, que podem ser

substituídos, grupos heterocíclicos bivalentes com 5 a 7 membros, saturados ou insaturados, que podem ser substituídos, e grupos heterocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos fundidos, bivalentes, saturados ou insaturados, 5 que podem ser substituídos. Particularmente, uma ligação simples, grupos hidrocarboneto cíclicos bivalentes com 5 ou 6 membros, saturados ou insaturados, e grupos heterocíclicos bivalentes, com 5 a 7 membros, saturados ou insaturados, são preferidos.

10 Quando Q^1 é um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, o grupo Q^2 é, de preferência, uma ligação 15 simples. Quando Q^2 é uma ligação simples na combinação supradescrita, isto significa que a fórmula genérica (1):



onde R^1 , R^2 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , T^0 e T^1 têm os mesmos significados que definidos acima, passa a ser a seguinte 20 fórmula genérica (1'):



onde Q^1 representa o grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido acima ou o grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido acima, e R^1 , R^2 , Q^3 , Q^4 , T^0 e T^1 têm os 25 mesmos significados que definidos acima.

Especificamente, são preferidos aqueles nos quais o grupo Q^1 é um grupo tienopiridila que pode ser substituído; um grupo tetraidrotienopiridila que pode ser

substituído; um grupo tiazolopiridila que pode ser substituído; um grupo tetraidrotiazolopiridila que pode ser substituído; um grupo tiazolopiridazinila que pode ser substituído; um grupo tetraidrotiazolopiridazinila que pode ser substituído; um grupo piranotiazolila que pode ser substituído; um grupo diidropiranotiazolila que pode ser substituído; um grupo fuopiridila que pode ser substituído; um grupo tetraidrofuopiridila que pode ser substituído; um grupo oxazolopiridila que pode ser substituído; um grupo tetraidrooxazolopiridila que pode ser substituído; um grupo pirrolopiridila que pode ser substituído; um grupo diidropirrolopiridila que pode ser substituído; um grupo tetraidropirrolopiridila que pode ser substituído; um grupo pirrolopirimidinila que pode ser substituído; um grupo diidropirrolopirimidinila que pode ser substituído; um grupo oxazolopiridazinila que pode ser substituído; um grupo tetraidrooxazolopiridazinila que pode ser substituído; um grupo pirrolotiazolila que pode ser substituído; um grupo diidropirrolotiazolila que pode ser substituído; um grupo pirrolooxazolila que pode ser substituído; um grupo diidropirrolooxazolila que pode ser substituído; um grupo benzotiazolila que pode ser substituído; um grupo tetraidrobenzotiazolila que pode ser substituído; um grupo tiazolopirimidinila que pode ser substituído; um grupo diidrotiazolopirimidinila que pode ser substituído; um grupo benzoazepinila que pode ser substituído; um grupo tetraidrobenzoazepinila que pode ser substituído; um grupo tiazoloazepinila que pode ser substituído; um grupo

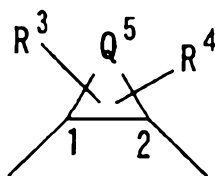
tetraidrotiazoloazepinila que pode ser substituído; um grupo tienoazepinila que pode ser substituído; um grupo tetraidrotienoazepinila que pode ser substituído; um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinila que
 5 pode ser substituído; um grupo 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetraidrotiazolopiridazinila que pode ser substituído, e Q^2 é uma ligação simples.

Quando Q^1 é um grupo hidrocarboneto cíclico de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado, que pode ser
 10 substituído, ou um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, o grupo Q^2 é, de preferência, um grupo cíclico bivalente de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico bivalente de 5 a 7 membros,
 15 saturado ou insaturado, que pode ser substituído. Como exemplos preferidos do grupo Q^1 - Q^2 , podem ser mencionados os grupos 4-(4-piridil)-fenila, 4-(2-piridil)-fenila, 5-(4-piridil)-tiazolila, 1-(4-piridil)-piperidila, 4-(4-piridil)-piperidila,
 4-hidróxi-1-(4-piridil)-piperidin-4-ila,
 20 bifenilila, 4-(2-amino-sulfonil-fenil)-fenila, 4-(2-amidino-fenil)-fenila, 4-(2-metil-sulfonil-fenil)-fenila, 4-(2-amino-metil-fenil)-fenila, 4-(2-carbamoil-fenil)-fenila, 4-(2-imidazolil)-fenila, 4-(1-metil-2-imidazolil)-fenila, 4-(2,3,4,5-tetraidropirimidin-2-il)-fenila,
 4-(1-metil-2,3,4,5-tetraidropirimidin-2-il)-fenila, 4-(5-tetrazolil)-fenila,
 25 1-(4-piridil)-piperidin-4-ila, 3-(4-piperidil)isoxazolin-5-ila, 3-(4-amidino-fenil)-isoxazolin-5-ila, 3-(4-piperidil)-isoxazolidin-5-ila, 3-(4-amidino-fenil)-

isoxazolidin-5-ila, 2-(4-piperidil)-1,3,4-tiadiazol-5-ila,
 2-(4-amino-fenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ila, 4-(4-piperidil)-
 piperidin-1-ila, 4-(4-piperidil)-piperazin-1-ila, 4-(4-
 piperazinil)-piperazin-1-ila, 1-(4-pirimidinil)-piperidin-1-
 5 ila, 1-(2-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-ila, 1-(4-
 pirimidinil)-pirrolidin-3-ila, 1-(4-metil-pirimidin-6-il)-
 piperazin-6-ila, 1-(2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-4-
 ila, 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-ila, 5-(4-cloro-
 fenil)-tiofen-2-ila, 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-ila, 3-(4-
 10 cloro-fenil)-1H-pirrol-2-ila, 4-(4-pirimidinil)-fenila e 4-
 (4-imidazolil)-fenila.

Grupo Q³

O grupo Q³ representa o seguinte grupo:



onde Q⁵ significa um grupo alquileno que tem 1 a 8 átomos de
 15 carbono, um grupo alquenileno que tem 2 a 8 átomos de
 carbono, ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n
 são, cada um independentemente do outro, 0 ou um número
 inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio,
 um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, -SO-, -SO₂-,
 20 -NH-, -O-NH-, -NH-NH-, -S-NH-, -SO-NH- ou -SO₂-NH, os
 números 1 e 2 significam posições, e R³ e R⁴ são
 substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de
 nitrogênio ou átomo(s) de enxofre de um anel que compreende

Q⁵ e são, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, átomo de halogênio, grupo halo-alquila, grupo ciano, grupo ciano-alquila, grupo amino, grupo amino-

5 alquila, grupo N-alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila,

10 grupo carbóxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo carbóxi-alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo

15 alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-

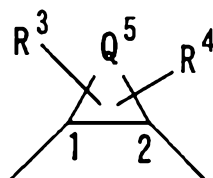
20 alquil-N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros que

25 pode ser substituído, grupo carbamoil-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo

carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 5 6 membros, que pode ser substituído, grupo arila, grupo aralquila, grupo heteroarila, grupo heteroaril-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo 10 aril-sulfonil-amino-carbonila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi, grupo carbóxi-alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo 15 hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-alquil-sulfonila, grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo N-alquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) 20 alquila, grupo alquil-sulfonil-acila, grupo amino-carbotioíla, grupo N-alquil-amino-carbotioíla, grupo N,N-dialquil-amino-carbotioíla ou um grupo alcóxi-alquil-

(tiocarbonila), ou R^3 e R^4 juntos denotam um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquenileno com 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxi com 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildioxi.

5 O grupo que se segue será descrito detalhadamente.



onde Q^5 , R^3 e R^4 têm os mesmos significados definidos acima, e os números 1 e 2 indicam posições.

Uma parte da estrutura cíclica que tem o grupo Q^5 é um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente com 3 a 10 membros, que pode ter uma ligação dupla, ou um grupo heterocíclico bivalente com 5 a 12 membros, contendo 1 ou 2 hetero átomos, de preferência, um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente com 3 a 8 membros, ou um grupo heterocíclico bivalente com 5 a 8 membros, e mais preferivelmente, um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente com 5 a 7 membros, ou um grupo heterocíclico bivalente com 5 a 7 membros. Dentre outros, prefere-se um grupo no qual Q^5 é um grupo alquileno que tem 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, cada um independentemente do outro, 0 ou 1, e "A" tem o mesmo significado definido acima. Particularmente, prefere-se um grupo no qual Q^5 é um grupo alquileno que tem 4 átomos de carbono.

Este grupo hidrocarboneto cíclico ou grupo heterocíclico pode ter suas estruturas cis e trans na relação entre a posição 1 e a posição 2. Entretanto, a forma trans é preferida no caso do anel de 5 membros, enquanto que a forma cis e a forma trans são preferidas no anel com 6 ou 7 membros.

Os substituintes R^3 e R^4 serão agora descritos detalhadamente. O átomo de halogênio significa um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Os exemplos do grupo alquila incluem grupos alquila de C_1 - C_6 lineares, ramificados ou cíclicos (como por exemplo, grupo metila, grupo ciclopropila, grupo isobutila, e similares). Os exemplos do grupo halo-alquila incluem os grupos alquila substituídos com 1 a 3 halogênios (como por exemplo, grupo cloro-metila, grupo 1-bromo-etila, grupo triflúor-metila, e similares). Os exemplos do grupo ciano-alquila incluem os grupos alquila de C_1 - C_6 substituídos com um grupo ciano (como por exemplo, grupo ciano-metila, grupo 1-ciano-etila, e similares). Os exemplos do grupo alquenila incluem grupos alquenila lineares ou ramificados que têm 2 a 6 átomos de carbono e uma ligação dupla (como por exemplo, grupo vinila, grupo alila, e similares). Os exemplos do grupo alquinila incluem grupos alquinila lineares ou ramificados que têm 2 a 6 átomos de carbono e uma ligação tripla (como por exemplo, grupo etinila, grupo propinila, e similares). Os exemplos do grupo acila incluem grupos alcanoíla de C_1 - C_6 (como por exemplo, grupo formila, grupo acetila, e similares), grupos aroíla de C_7 - C_{15} , tais como um grupo benzoíla e um grupo

naftoíla, e grupos aril-alcanoíla que são os grupos alcanoíla de C₁-C₆ substituídos com um grupo arila de C₆-C₁₄ (como por exemplo, grupo fenacetila, e similares). Os exemplos do grupo acil-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo acila (como por exemplo, grupo acetil-metila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi incluem grupos alcóxi de C₁-C₆ lineares, ramificados ou cíclicos (como por exemplo, grupo metóxi, grupo ciclo-propóxi, grupo isopropóxi, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-alquila incluem grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo alcóxi de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo metóxi-metila, grupo etóxi-metila, e similares). Os exemplos do grupo hidróxi-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com um grupo hidroxila (como por exemplo, grupo hidróxi-metila, grupo 1-hidróxi-etila, e similares). Os exemplos do grupo carbóxi-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com um grupo carboxila (como por exemplo, grupo carbóxi-metila, grupo 1-carbóxi-etila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonila incluem grupos compostos do grupo alcóxi de C₁-C₆ e um grupo carbonila (como por exemplo, grupo metóxi-carbonila, grupo etóxi-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonil-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo alcóxi-carbonila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo metóxi-carbonil-etila, grupo etóxi-carbonil-etila, e similares). Os exemplos do grupo carbamoil-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com um grupo carbamoíla (como por exemplo, grupo carbamoil-metila, grupo

carbamoil-etila, e similares).

Os exemplos do grupo heteroarila incluem os mesmos grupos heteroarila descritos na descrição de Q⁴ na fórmula genérica (1). Os exemplos do grupo heteroaril-alquila

5 incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com um grupo o grupo heteroarila (como por exemplo, grupo tienil-metila, grupo piridil-etila, e similares). Os exemplos do grupo arila incluem grupos arila que têm 6 a 14 átomos de carbono, tais como um grupo fenila e um grupo naftila. Os grupos

10 arila podem ter 1 a 3 substituintes selecionados entre os grupos alquila de C₁-C₆, os grupos alcanoíla de C₁-C₆, um grupo hidroxila, um grupo nitro, um grupo ciano, átomos de halogênio, os grupos alquenila de C₂-C₆, os grupos alquinila de C₂-C₆, os grupos halo-alquila de C₁-C₆, os grupos alcóxi

15 de C₁-C₆, um grupo carbóxi, um grupo carbamoíla, os grupos alcóxi-carbonila de C₁-C₆, e similares. Os exemplos do grupo aralquila incluem os alquila de C₁-C₆ substituídos com os grupos arila de C₆-C₁₄ (como por exemplo, grupo benzila, grupo fenetila, e similares). Incidentalmente, na descrição

20 acima, nenhuma limitação é imposta sobre a posição da substituição. Os exemplos do grupo acil-amino, que podem ser substituídos, incluem os grupos amino substituídos com o grupo acila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo formil-amino, grupo acetil-amino, e similares), e além disso, grupos acila

25 que têm 1 a vários substituintes selecionados entre átomos de halogênio, um grupo hidroxila, grupos alcóxi de C₁-C₆, um grupoamino, grupos N-alquil(C₁-C₆)-amino, grupos N,N-dialquil(C₁-C₆)-amino, um grupo carboxila, grupos alcóxi(C₁-

C₆)-carbonila, e similares (como por exemplo, grupo 2-metóxi-acetil-amino, grupo 3-amino-propionil-amino, e similares). Os exemplos do grupo acil-amino-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo acil-amino de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo formil-amino-metila, grupo acetil-amino-metila, e similares). Os exemplos do grupo amino-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com um grupo amino (como por exemplo, grupo amino-metila, grupo 1-amino-etila, e similares). Os exemplos do grupo N-alquil-amino-alquila incluem os grupos amino-alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo alquila de C₁-C₆ no átomo de nitrogênio (como por exemplo, grupo N-metil-amino-metila, grupo N-metil-amino-etila, e similares). Os exemplos do grupo N,N-dialquil-amino-alquila incluem os grupos amino-alquila de C₁-C₆ substituídos respectivamente com dois grupos alquila de C₁-C₆ no átomo de nitrogênio (como por exemplo, grupo N,N-dimetil-amino-metila, grupo N-etil-N-metil-amino-etila, e similares). Os exemplos do grupo N-alquenil-carbamoíla incluem grupos carbamoíla substituídos com um grupo alquenila de C₁-C₆ linear ou ramificado (como por exemplo, grupo alil-carbamoíla, e similares). Os exemplos do grupo N-alquenil-carbamoil-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo N-alquenil(C₂-C₆)-carbamoíla (como por exemplo, grupo alil-carbamoil-etila, e similares). Os exemplos do grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla incluem os grupos N-alquenil(C₂-C₆)-carbamoíla substituídos com um grupo alquila de C₁-C₆ linear ou ramificado no átomo de nitrogênio (como

por exemplo, grupo N-alil-N-metil-carbamoíla, e similares). Os exemplos do grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila incluem os grupos N-alquenil(C₂-C₆)-carbamoil-alquila substituídos com um grupo alquila de C₁-C₆ linear ou
5 ramificado no átomo de nitrogênio (como por exemplo, grupo N-alil-N-metil-carbamoil-metila, e similares). Os exemplos do grupo N-alcóxi-carbamoíla incluem grupos carbamoíla substituídos com um grupo alcóxi de C₁-C₆ linear ou ramificado (como por exemplo, grupo metóxi-carbamoíla, e
10 similares). Os exemplos do grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila incluem grupos alquila de C₁-C₆ lineares ou ramificados substituídos com o grupo N-alcóxi(C₂-C₆)-carbamoíla (como por exemplo, grupo metóxi-carbamoil-metila, e similares). Os exemplos do grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoíla incluem
15 grupos carbamoíla substituídos com um grupo alcóxi de C₁-C₆ linear ou ramificado e um grupo alquila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo N-etil-N-metóxi-carbamoíla, e similares). Os exemplos do grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila incluem grupos alquila de C₁-C₆ lineares ou ramificados
20 substituídos com o grupo N-alquil(C₁-C₆)-N-alcóxi(C₁-C₆)-carbamoíla (como por exemplo, grupo N-etil-N-metóxi-carbamoil-metila, e similares). Os exemplos do grupo carbazoíla, que podem ser substituídos com 1 a 3 grupos alquila, incluem um grupo carbazoíla, e além disso, grupos
25 carbazoíla substituídos com 1 a 3 grupos alquila de C₁-C₆ lineares ou ramificados (como por exemplo, grupo 1-metil-carbazoíla, grupo 1,2-dimetil-carbazoíla, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonila incluem grupos alquil(C₁-

C₆)-sulfonila lineares, ramificados ou cíclicos (como por exemplo, grupo metano-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonil-alquila incluem grupos alquila de C₁-C₆ lineares ou ramificados substituídos com o grupo

5 alquil(C₁-C₆)-sulfonila (como por exemplo, grupo metano-sulfonil-metila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-imino incluem grupos alcóxi(C₁-C₆)-imino (como por exemplo, grupo metóxi-imino, grupo etóxi-imino, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino incluem

10 grupos amino substituídos com o grupo alcóxi(C₁-C₆)-carbonil-alquila (como por exemplo, grupo metóxi-carbonil-metil-amino, grupo etóxi-carbonil-propil-amino, e similares). Os exemplos do grupo carbóxi-alquil-amino incluem grupos amino substituídos com o grupo carbóxi-

15 alquila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo carbóxi-metil-amino, grupo carbóxi-etil-amino, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonil-amino incluem grupos amino substituídos com o grupo alcóxi(C₁-C₆)-carbonila (como por exemplo, grupo metóxi-carbonil-amino, grupo t-butóxi-

20 carbonil-amino, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila incluem os grupos alquila substituídos com o grupo alcóxi(C₁-C₆)-carbonil-amino (como por exemplo, grupo metóxi-carbonil-amino-metila, grupo t-butóxi-carbonil-amino-etila, e similares). O grupo N-

25 alquil-carbamoíla, que pode ter um substituinte no grupo alquila, significa um grupo carbamoíla substituído com um grupo alquila de C₁-C₆ linear, ramificado ou cíclico, que pode ser substituído com um grupo hidroxila, grupo amino,

grupo N-alquil(C₁-C₆)-amino, grupo amidino, átomo de
 halogênio, grupo carboxila, grupo ciano, grupo carbamoíla,
 grupo alcóxi de C₁-C₆, grupo alcanóila de C₁-C₆, grupo
 alcanoil(C₁-C₆)-amino, grupo alquil(C₁-C₆)sulfonil-amino, ou
 5 similares, e cujos exemplos incluem o grupo N-metil-
 carbamoíla, o grupo N-etil-carbamoíla, o grupo N-isopropil-
 carbamoíla, grupo N-ciclo-propil-carbamoíla, grupo N-(2-
 hidróxi-etil)-carbamoíla, grupo N-(2-flúor-etil)carbamoíla,
 grupo N-(2-ciano-etil)-carbamoíla, grupo N-(2-metóxi-etil)-
 10 carbamoíla, grupo N-carbóxi-metil-carbamoíla, grupo N-(2-
 amino-etil)carbamoíla, grupo N-(2-amidinoetil)-carbamoíla, e
 similares. Os exemplos do grupo N,N-dialquil-carbamoíla,
 que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila,
 significa um grupo carbamoíla substituído com 2 grupos
 15 alquila de C₁-C₆ lineares, ramificados ou cíclicos, que
 podem ser substituídos com um grupo hidroxila, grupo amino,
 grupo N-alquil(C₁-C₆)-amino, grupo amidino, átomo de
 halogênio, grupo carboxila, grupo ciano, grupo carbamoíla,
 grupo alcóxi de C₁-C₆, grupo alcanóila de C₁-C₆, grupo
 20 alcanoil-amino de C₁-C₆, grupo alquil(C₁-C₆)-sulfonil-amino,
 ou similares, e cujos exemplos incluem o grupo N,N-dimetil-
 carbamoíla, grupo N,N-dietil-carbamoíla, N-etil-N-metil-
 carbamoíla, grupo N-isopropil-N-metil-carbamoíla, grupo N-
 (2-hidróxi-etil)-N-metil-carbamoíla, grupo N,N-bis-(2-
 25 hidróxi-etil)-carbamoíla, grupo N,N-bis-(2-flúor-etil)-
 carbamoíla, grupo N-(2-ciano-etil)-N-metil-carbamoíla, grupo
 N-(2-metóxi-etil)-N-metil-carbamoíla, grupo N-carbóxi-metil-
 N-metil-carbamoíla, grupo N,N-bis-(2-amino-etil)-carbamoíla,

e similares. Os exemplos do grupo N-alquil-carbamoil-alquila, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, incluem grupos alquila de C₁-C₆ lineares ou ramificados, substituídos com o grupo N-alquil-carbamoíla, que podem ter um substituinte no grupo alquila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo N-metil-carbamoil-metila, grupo N-(2-hidróxi-etil)-carbamoil-metila, e similares). Os exemplos do grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, incluem grupos alquila de C₁-C₆ lineares ou ramificados, substituídos com o grupo N,N-dialquil-carbamoíla, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo N,N-dimetil-carbamoil-metila, grupo N-(2-hidróxi-etil)-N-carbamoil-metila, e similares). O grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, é um grupo constituído de um anel heterocíclico saturado ou insaturado e um grupo carbonila. O anel heterocíclico significa um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, contendo 1 a 3 hetero átomos (átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio, átomo de enxofre, etc.). O anel heterocíclico pode ter um substituinte, tal como um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, grupo alquila de C₁-C₆, ou similares. Como seus exemplos específicos, pode ser mencionado um grupo aziridinilcarbonila, um grupo azetidinilcarbonila, grupo 3-hidróxi-azetidinilcarbonila, grupo 3-metóxi-azetidil-carbonila, grupo pirrolidinilcarbonila, grupo 3-hidróxi-pirrolidinilcarbonila, grupo 3-flúor-pirrolidinilcarbonila,

grupo piperidinilcarbonila, grupo piperazinilcarbonila, grupo morfolinilcarbonila, grupo tetraidropiranilcarbonila, grupo piridilcarbonila, grupo furoíla e grupo tiofenocarbonila. Os exemplos do grupo carbonil-alquila

5 heterocíclico com 3 a 6 membros, que podem ser substituídos, incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído (como por exemplo, grupo azetidinil-carbonilmetila, grupo pirrolidinilcarboniletila, e

10 similares). Os exemplos do grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que podem ser substituídos, incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo carbonilóxi heterocíclico de 3 a 6 membros, que é constituído do grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6

15 membros e um átomo de oxigênio (como por exemplo, grupo piperidinil-carbonilóxi-etila, grupo morfolinil-carbonilóxi-metila, e similares).

Os exemplos do grupo carbamoilóxi-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com um grupo

20 carbamoilóxi que é constituído de um grupo carbamoíla e um átomo de oxigênio (como por exemplo, grupo carbamoióxi-metila, grupo carbamoilóxi-etila, e similares). Os exemplos do grupo N-alquil-carbamoilóxi-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo N-alquil-

25 carbamoilóxi que é constituído do grupo N-alquil-carbamoíla, que pode ter um substituinte no grupo alquila de C₁-C₆, e um átomo de oxigênio (como por exemplo, grupo N-metil-carbamoilóxi-metila, grupo N-metil-carbamoilóxi-etila, e

similares). Os exemplos do grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi que é constituído do grupo N,N-dialquil-carbamoíla, que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, e um átomo de oxigênio (como por exemplo, grupo N,N-dimetil-carbamoilóxi-metila, grupo N-etil-N-metil-carbamoilóxi, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonil-amino incluem grupos amino substituídos com um grupo alquil-sulfonila que tem o grupo alquila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo metil-sulfonil-amino, grupo isopropil-sulfonil-amino, e similares). Os exemplos do grupo aril-sulfonil-amino incluem grupos amino substituídos com um grupo aril-sulfonila que tem o grupo arila (como por exemplo, grupo fenil-sulfonil-amino, grupo naftil-sulfonil-amino, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonil-amino-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo alquil(C₁-C₂)-sulfonil-amino (como por exemplo, grupo metil-sulfonil-amino-etila, grupo metil-sulfonil-amino-etila, e similares). Os exemplos do grupo aril-sulfonil-amino-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo aril-sulfonil-amino (como por exemplo, grupo fenil-sulfonil-amino-metila, grupo naftil-sulfonil-amino-etila, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila incluem grupos constituídos do grupo alquil(C₁-C₆)-sulfonil-amino e um grupo carbonila (como por exemplo, grupo metil-sulfonil-amino-carbonila, grupo isopropil-sulfonil-amino-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo aril-sulfonil-amino-carbonila incluem

grupos constituídos do grupo aril-sulfonil-amino e um grupo carbonila (como por exemplo, grupo fenil-sulfonilamino-carbonila, grupo naftil-sulfonilamino-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonil-amino-carbonil-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo alquil(C₁-C₆)-sulfonil-amino-carbonila (como por exemplo, grupo metil-sulfonil-amino-carbonil-metila, grupo isopropil-sulfonil-amino-carbonil-metila, e similares). Os exemplos do grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo aril-sulfonil-amino-carbonila (como por exemplo, grupo fenil-sulfonil-amino-carbonil-metila, grupo naftil-sulfonil-amino-carbonil-metila, e similares). O grupo acilóxi significa um grupo constituído do grupo acila e um átomo de oxigênio (como por exemplo, grupo formilóxi, grupo acetilóxi, e similares). Os exemplos do grupo acilóxi-alquila incluem os grupos alquila de C₁-C₆ substituídos com o grupo acilóxi (como por exemplo, grupo formilóxi-metila, grupo acetilóxi-metila, e similares). Os exemplos do grupo aralquilóxi incluem os grupos alcóxi de C₁-C₆ substituídos com o grupo arila (como por exemplo, grupo benzilóxi, grupo naftil-metóxi, e similares). Os exemplos do grupo carbóxi-alquilóxi incluem os grupos alquilóxi substituídos com um grupo carboxila (como por exemplo, grupo carbóxi-metóxi, grupo carbóxi-etóxi, e similares).

Os exemplos do grupo aril-sulfonila incluem grupos aril(C₆-C₁₄)-sulfonila (como por exemplo, grupo fenil-

sulfonila, grupo naftil-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila incluem grupos constituídos do grupo alcóxi(C₁-C₆)-carbonil-alquila e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo metóxi-

5 carbonil-etil-sulfonila, grupo etóxi-carbonil-etil-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo carbóxi-alquil-sulfonila incluem grupos compostos do grupo carbóxi-alquila e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo carbóxi-metil-sulfonila, grupo carbóxi-etil-sulfonila, e

10 similares). Os exemplos do grupo alcóxi-carbonil-acila incluem grupos constituídos do grupo alcóxi-carbonil-alquila e um grupo carbonila (como por exemplo, grupo metóxi-carbonil-metil-carbonila, grupo etóxi-carbonil-metil-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-

15 alquilóxi-carbonila incluem os grupos alcóxi-carbonila substituídos com o grupo alcóxi de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo metóxi-metilóxi-carbonila, grupo metóxi-etilóxi-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo hidróxi-acila incluem os grupos acila (inclusive alcanoíla de C₁-C₆ e

20 aroíla) substituídos com um grupo hidroxila (como por exemplo, grupo glicoloíla, grupo lactoíla, grupo benziloíla, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-acila incluem os grupos acila substituídos com o grupo alcóxi de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo metóxi-acetila, grupo etóxi-acetila, e

25 similares). Os exemplos do grupo halo-acila incluem grupos compostos do grupo halo-alquila e um grupo carbonila (como por exemplo, grupo cloro-metil-carbonila, grupo triflúor-metil-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo

carbóxi-acila incluem os grupos acila substituídos com um grupo carboxila (como por exemplo, grupo carbóxi-acetila, grupo 2-carbóxi-propionila, e similares). Os exemplos do grupo amino-acila incluem os grupos acila (inclusive alcanoíla de C₁-C₆ e aroíla) substituídos com um grupo amino (como por exemplo, grupo amino-metil-carbonila, grupo 1-amino-etil-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo acilóxi-acila incluem grupos constituídos do grupo acilóxi-alquila e um grupo carbonila (como por exemplo, grupo formilóxi-metil-carbonila, grupo acetilóxi-metil-carbonila, e similares). Os exemplos do grupo acilóxi-alquil-sulfonila incluem grupos constituídos do grupo acilóxi-alquila e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo formilóxi-metil-sulfonila, grupo acetilóxi-metil-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo hidróxi-alquil-sulfonila incluem grupos constituídos do grupo hidróxi-alquila de C₁-C₆ e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo hidróxi-metil-sulfonila, grupo 1-hidróxi-etil-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo alcóxi-alquil-sulfonila incluem os grupos constituídos do grupo alcóxi-alquila de C₁-C₆ e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo metóxi-metil-sulfonila, grupo etóxi-etil-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, incluem grupos constituídos do grupo heterocíclico de 3 a 6 membros e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo aziridinil-sulfonila, grupo azetidiniil-sulfonila, grupo pirrolidinil-sulfonila, grupo piperidinil-sulfonila, grupo piperazinil-sulfonila, grupo morfolinil-

sulfonila, grupo tetraidropiranyl-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo N-alquil-amino-acila incluem os grupos amino-acila substituídos com o grupo alquila de C₁-C₆ no átomo de nitrogênio (como por exemplo, grupo N-metil-amino-acetila, grupo N-etila-amino-acetila, e similares). Os exemplos do grupo N,N-dialquil-amino-acila incluem os grupos amino-acila substituídos com os dois grupos alquila de C₁-C₆ nos átomos de nitrogênio (como por exemplo, grupo N,N-dimetil-amino-acetila, grupo N-etil-N-metil-amino-acetila, e similares). Os exemplos do grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, incluem os grupos acila substituídos com o grupo N,N-dialquil-carbamoila, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila (como por exemplo, grupo N,N-dimetil-carbamoil-acetila, grupo N,N-dietil-carbamoil-acila, grupo N-etil-N-metil-carbamoil-acetila, e similares). Os exemplos do grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, incluem os grupos constituídos do grupo N,N-dialquil-carbamoila, que podem ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila de C₁-C₆ e um grupo sulfonila (como por exemplo, grupo N,N-dimetil-carbamoil-metil-sulfonila, grupo N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-carbamoil-metil-sulfonila, e similares). Os exemplos do grupo alquil-sulfonil-acila incluem os grupos acila substituídos com o grupo alquil-sulfonila que tem um grupo alquila de C₁-C₆ (como por exemplo, grupo metil-sulfonil-acetila, grupo isopropil-sulfonil-acetila, e similares).

O grupo amino-carbotiol é um grupo representado

por $-C(=S)-NH_2$, e o grupo N-alquil-amino-carbotiol significa um grupo amino-tiocarbonila substituído com um dos grupos alquila supradescritos, e seus exemplos incluem grupo (metil-amino)-carbotiol, grupo (etil-amino)-carbotiol, e
5 similares. O grupo N,N-dialquil-amino-carbotiol significa um grupo amino-tiocarbonila substituído com dois dos grupos alquila supradescritos, e seus exemplos incluem grupo (dimetil-amino)-carbotiol, grupo (dietil-amino)-carbotiol e grupo (etil-metil-amino)-carbotiol. O grupo alcóxi-alquil-
10 (tiocarbonila) significa um grupo constituído do grupo alcóxi-alquila supradescrito e um grupo tiocarbonila, e seus exemplos incluem grupo 2-etóxi-etanotiol e similares.

O grupo alquilenos significa um grupo alquilenos linear ou ramificado, tendo 1 a 5 átomos de carbono, cujos
15 exemplos incluem grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, e similares. O grupo alquenileno é um grupo alquenileno que tem 2 a 5 átomos de carbono e uma ligação dupla, e seus exemplos incluem grupo vinileno, grupo propenileno, e similares. Os exemplos do grupo
20 alquilenodioxí incluem aqueles que têm 1 a 5 átomos de carbono, tal como grupo metilenodioxo, grupo etilenodioxí, e um grupo propilenodioxí. O grupo carbonildioxí é um grupo representado por $-O-C(=O)-O-$. Incidentalmente, nenhuma limitação específica é imposta sobre a posição de
25 substituição na descrição acima.

Dentre estes substituintes representados por R^3 e R^4 , o átomo de hidrogênio, o grupo hidroxila, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, átomo de halogênio, grupo

halo-alquila, grupo amino, grupo hidróxi-imino, grupo alcóxi-imino, grupo amino-alquila, grupo N-alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser

5 substituído, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-

10 carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoíla, que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-

15 alcóxi-carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído,

20 grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbamoil-alquila, grupo carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s)

25 grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo oxo, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-

sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo carbóxi-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo halo-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo acilóxi-acila, 5 grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo alcóxi-alquil-sulfonila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-acila, grupo amino-carbonil-tiol, grupo N-alquil-amino-carbotiol, grupo N,N-dialquil-amino-carbotiol, grupo 10 alcóxi-alquil-(tiocarbonila), e similares, são preferidos. O grupo alquilenos, grupo alquilenos, grupo alquilenodioxo, grupo carbonildioxo, e similares, que são formados por R³ e R⁴ juntos entre si também são preferidos.

Prefere-se que R³ seja um átomo de hidrogênio, e R⁴ 15 seja um dos substituintes mencionados acima, como grupos preferidos. Neste caso, os exemplos de um grupo R⁴ mais preferido incluem o átomo de hidrogênio, o grupo hidroxila, grupo alquila, átomo de halogênio, grupo hidróxi-imino, grupo N-alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino- 20 alquila, grupo acila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo carbamoila, grupo N-alquil- 25 carbamoila que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquênil-carbamoila, grupo N-alquênil-carbamoil-alquila, grupo N-alquênil-N-alquil-

carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos

5 alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbamoil-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-

10 alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo acilóxi, grupo aril-sulfonila,

15 grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo carbóxi-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo halo-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo alcóxi-

20 alquil-sulfonila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-acila, grupo amino-carbotioíla, grupo N-alquil-amino-carbotioíla, grupo N,N-dialquil-amino-carbotioíla, grupo alcóxi-alquil-(tiocarbonila), e similares.

25 Destes, como exemplos de R⁴, são particularmente preferidos o átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo acil-amino-alquila, grupo

alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoíla
 5 que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoíla, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1
 10 a 3 grupos alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte
 15 no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo acilóxi, grupo acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo halo-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila,
 20 grupo amino-carbotioíla, grupo N-alquil-amino-carbotioíla, grupo N,N-dialquil-amino-carbotioíla, grupo alcóxi-alquil-(tiocarbonila), e similares.

Como exemplos preferidos de R^3 e R^4 , podem ser mencionados um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila,
 25 grupo metila, grupo etila, grupo isopropila, grupo N,N-dimetil-amino-metila, grupo N,N-dimetil-amino-etila, grupo N,N-dietil-amino-metila, grupo acetil-amino, grupo metóxi-acetil-amino, grupo acetil-amino-metila, grupo acetil-amino-

etila, grupo metóxi, grupo etóxi, grupo metóxi-metila, grupo
 metóxi-etila, grupo hidróxi-metila, grupo 2-hidróxi-etila,
 grupo 1-hidróxi-1-metil-etila, grupo metóxi-carbonila, grupo
 etóxi-carbonila, grupo metóxi-carbonil-amino, grupo etóxi-
 5 carbonil-amino, grupo N-alil-carbamoíla, grupo N-alil-
 carbamoil-metila, grupo N-alil-N-metil-carbamoíla, grupo N-
 alil-N-metil-carbamoil-metila, grupo N-metóxi-N-metil-
 carbamoíla, grupo N,N-dimetil-carbazoíla, grupo N,N,N'-
 trimetil-carbazoíla, grupo metano-sulfonila, grupo metano-
 10 sulfonil-metila, grupo etano-sulfonil-metila, grupo N-metil-
 carbamoíla, grupo N-etil-carbamoíla, grupo N-propil-
 carbamoíla, grupo N-isopropil-carbamoíla, grupo N-t-butil-
 carbamoíla, grupo N-ciclo-propil-carbamoíla, grupo N-ciclo-
 propil-metil-carbamoíla, grupo N-(1-etóxi-carbonil-ciclo-
 15 propil)-carbamoíla, grupo N-(2-hidróxi-etil)-carbamoíla,
 grupo N-(2-flúor-etil)-carbamoíla, grupo N-(2-metóxi-etil)-
 carbamoíla, grupo N-(carbóxi-metil)-carbamoíla, grupo N-(2-
 amino-etil)-carbamoíla, grupo N-(2-amidino-etil)-carbamoíla,
 grupo N,N-dimetil-carbamoíla, grupo N,N-dietil-carbamoíla,
 20 grupo N-etil-N-metil-carbamoíla, grupo N-isopropil-N-metil-
 carbamoíla, grupo N-isopropil-N-metil-carbamoíla, grupo N-
 metil-N-propil-carbamoíla, grupo N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-
 carbamoíla, grupo N-(2-flúor-etil)-N-metil-carbamoíla, grupo
 N,N-bis-(2-hidróxi-etil)-carbamoíla, grupo N,N-bis-(2-flúor-
 25 etil)-carbamoíla, grupo N-(2-metóxi-etil)-N-metil-
 carbamoíla, grupo N-carbóxi-metil-N-metil-carbamoíla, grupo
 N,N-bis-(2-amino-etil)-carbamoíla, grupo azetidino-
 carbonila, grupo 3-metóxi-azetidino-carbonila, grupo 3-

hidróxi-azetidino-carbonila, grupo pirrolidinocarbonila,
 grupo 3-hidróxi-pirrolidinocarbonila, grupo 3-flúor-
 pirrolidinocarbonila, grupo 3,4-dimetóxi-
 pirrolidinocarbonila, grupo piperidinocarbonila, grupo
 5 piperazinocarbonila, grupo morfolinocarbonila, grupo
 (tetraidropiran-4-il)-carbonila, grupo benzoíla, grupo
 piridilcarbonila, grupo N-metil-carbamoil-metila, grupo N-
 metil-carbamoil-etila, grupo N-etil-carbamoil-metila grupo
 N-(2-flúor-etil)-carbamoil-metila, grupo N-(2-metóxi-etil)-
 10 carbamoil-metila, grupo N,N-dimetil-carbamoil-metila, grupo
 N,N-dimetil-carbamoil-etila, grupo N-(2-flúor-etil)-N-metil-
 carbamoil-metila, grupo N-(2-metóxi-etil)-N-metil-carbamoil-
 metila, grupo N,N-dimetil-carbamoilóxi-metila, grupo 2-(N-
 etil-N-metil-carbamoilóxi)-etila, grupo metil-sulfonil-
 15 amino, grupo etil-sulfonil-amino, grupo metil-sulfonil-
 amino-metila, grupo metil-sulfonil-amino-etila, grupo
 acetila, grupo propionila, grupo isobutirila, grupo 2-
 metóxi-etóxi-carbonila, grupo triflúor-acetila, grupo N,N-
 dimetil-amino-acetila, grupo N-etil-N-metil-amino-acetila,
 20 grupo hidróxi-acetila, grupo 1,1-dimetil-2-hidróxi-etil-
 carbonila, grupo metóxi-acetila, grupo 1,1-dimetil-2-metóxi-
 etil-carbonila, grupo amino-carbotioíla, grupo (dimetil-
 amino)-carbotiíla, grupo 2-metóxi-eteno-tioíla, e similares.

Como descrito acima, prefere-se que R³ seja um
 25 átomo de hidrogênio, e R⁴ seja um desses substituintes
 especificados, de preferência, um grupo N,N-dialquil-
 carbamoíla, que pode ter um substituinte no(s) grupo(s)
 alquila, e de preferência, particularmente, um grupo N,N-

dimetil-carbamoíla. Entretanto, R^3 e R^4 não estão de forma alguma limitados a esses substituintes específicos.

Grupo T^0

O grupo T^0 representa um grupo carbonila ou um
5 grupo tiocarbonila, sendo preferido o grupo carbonila.

Grupo T^1

O grupo T^1 representa um grupo carbonila, grupo sulfonila, grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -, onde R' significa um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-A^1-N(R'')$ -, onde A^1 significa um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, e R'' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou
10 grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-NH-$, grupo $-C(=S)-NH-$, grupo $-C(=O)-NH-NH-$, grupo $-C(=O)-A^2-C(=O)-$, onde A^2 significa uma ligação simples ou um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, grupo $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$, onde A^3 significa um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, grupo
15 $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, grupo $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, onde R^a significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou grupo alcanoíla, e R^b significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-N=N-$, grupo $-C(=S)-N=N-$, grupo $-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$, onde R^c
20 significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, grupo alcanoíla, arila ou aralquila, e R^d significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$, onde R^e e R^f

significam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, grupo alcanoíla, ou grupo alquil-(tiocarbonila), e R^g denota um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, ou grupo
 5 tiocarbonila.

No grupo acima, o grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono em A¹, A² e A³ significa um grupo alquilenos linear, ramificado ou cíclico que tem 1 a 5 átomos de carbono, e seus exemplos incluem os grupos metileno,
 10 etileno, propileno, ciclo-propileno, 1,3-ciclo-pentileno, e similares. O grupo alquila em R', R'', R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f e R^g significa um grupo alquila linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, e seus exemplos incluem os grupos metila, etila, e similares. O grupo
 15 alcóxi significa um grupo alcóxi linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, e seus exemplos incluem os grupos metóxi, etóxi, e similares.

Em R^a, R^c, R^e e R^f, o grupo alcanoíla significa um grupo constituído de um grupo alquila linear, ramificado ou
 20 cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono e um grupo carbonila, e seus exemplos incluem os grupos acetila, propionila, e similares.

Em R^c, o grupo arila significa um grupo que tem 6 a 14 átomos de carbono, e seus exemplos incluem o grupo
 25 fenila, grupo naftila, e similares. O grupo aralquila significa um grupo tal como um grupo alquila linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, que está ligado a um grupo arila que tem 6 a 14 átomos de

carbono, e seus exemplos incluem os grupos benzila, fenetila, e similares.

Como T^1 , prefere-se um grupo carbonila, grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -, e grupo $-C(=O)-CH_2-N(R'')$ -, sendo particularmente preferido um grupo carbonila, grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, e o grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -.

Grupo R^1 e Grupo R^2

R^1 e R^2 são, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, de preferência, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, e mais preferivelmente, um átomo de hidrogênio.

Em R^1 e R^2 , o grupo alquila significa um grupo alquila linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, e seus exemplos incluem os grupos metila, etila, e similares. O grupo alcóxi significa um grupo alcóxi linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, e seus exemplos incluem os grupos metóxi, etóxi, e similares. R^1 e R^2 são, de preferência, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, e mais preferivelmente, ambos são átomos de hidrogênio.

Quando T^1 é um grupo carbonila ou sulfonila, e Q^5 no grupo Q^3 é um grupo alquilenos que tem 1 a 8 átomos de carbono ou um grupo alquenileno que tem 2 a 8 átomos de carbono, Q^4 é, de preferência, um grupo (b), (f), (g), (h), (i), (j), (k) e (l) entre os 12 grupos supradescritos, desde

que N no grupo (f) indique que 2 átomos de carbono do anel substituídos com R¹⁹ tenham sido substituídos com um átomo de nitrogênio.

Quando T¹ é um grupo carbonila ou sulfonila, e Q⁵
 5 no grupo Q³ é um grupo alquilenos que tem 1 a 8 átomos de carbono ou um grupo alquilenos que tem 2 a 8 átomos de carbono, o substituinte no grupo Q⁵ é, de preferência, um grupo N-alquil-carbamoíla ou N,N-dialquil-carbamoíla.

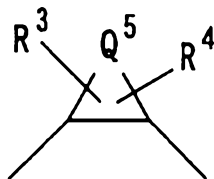
Quando T¹ é um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, grupo -
 10 C(=S)-C(=O)-N(R')-, grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, ou grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')-, e Q⁵ no grupo Q³ é um grupo alquilenos que tem 1 a 8 átomos de carbono ou um grupo alquilenos que tem 2 a 8 átomos de carbono, Q⁴ é, de preferência, um grupo (i), (j) ou (k) entre os 12 grupos supradescritos.

Quando T¹ é um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, grupo -
 15 C(=S)-C(=O)-N(R')-, grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, ou grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')-, e Q⁵ no grupo Q³ é um grupo alquilenos que tem 1 a 8 átomos de carbono ou um grupo alquilenos que tem 2 a 8 átomos de carbono, o substituinte no grupo Q⁵ é,
 20 de preferência, um grupo N-alquil-carbamoíla ou N,N-dialquil-carbamoíla.

Uma característica dos compostos da presente invenção, representados pela fórmula genérica (1), seus sais, seus solvatos, ou seus N-óxidos, reside em uma
 25 combinação do grupo T¹ e do grupo Q³. A combinação é dividida aproximadamente nos dois seguintes casos (I) e (II):

(I) um caso no qual T¹ é um grupo carbonila,

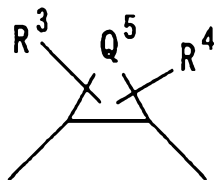
sulfonila ou tiocarbonila, e Q^3 é o seguinte grupo:



onde Q^5 significa um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH$; e

(II) um caso no qual T^1 é um grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -, onde R' significa um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-A^1-N(R'')$ -, onde A^1 significa um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, e R'' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-NH-$, grupo $-C(=S)-NH-$, grupo $-C(=O)-NH-NH-$, grupo $-C(=O)-A^2-C(=O)-$, onde A^2 significa uma ligação simples ou um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, grupo $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$, onde A^3 significa um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, grupo $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, grupo $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, onde R^a significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou grupo alcanoíla, e R^b significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-N=N-$, grupo $-C(=S)-N=N-$, grupo -

$C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$, onde R^c significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, grupo alcanoíla, arila ou aralquila, e R^d denota um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=N-$
 5 $N(R^e)(R^f)-C(=O)-N(R^g)-$, onde R^e e R^f significam, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, grupo alcanoíla, ou grupo alquil-(tiocarbonila), e R^g denota um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, ou grupo tiocarbonila, e Q^3 é o
 10 seguinte grupo:



onde Q^5 significa um grupo alquilenos que tem 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquilenos que tem 2 a 8 átomos de carbono, ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro
 15 entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$.

Nos casos (I) e (II), os seguintes exemplos (i) e (ii) são mencionados como preferidos:

20 (i) um exemplo no qual o grupo R^1 e o grupo R^2 são, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, o grupo Q^1 é um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou

insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, o grupo Q^2 é uma ligação simples, o grupo Q^5 no grupo Q^3 é um grupo $-(CH_2)_m-$
 5 $CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou 1, e "A" tem o mesmo significado que aquele definido acima, o grupo Q^4 é selecionado entre os 9 grupos (a) até (h) e (l) dos 12 grupos supradescritos, o grupo T^0 é um grupo carbonila ou um grupo tiocarbonila, e o grupo T^1 é
 10 um grupo carbonila ou um grupo sulfonila; e

(ii) um exemplo no qual, na fórmula genérica (1), os grupos R^1 e R^2 são, cada um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, o grupo Q^1 é um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido,
 15 saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, o grupo Q^2 é uma ligação simples, o grupo Q^5 no grupo Q^3 é um grupo alquilenos que tem 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo $-(CH_2)_m-$
 20 $CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou 1, e "A" tem o mesmo significado que aquele definido acima, o grupo Q^4 é selecionado entre 3 grupos (i), (j) e (k) dos 12 grupos supradescritos, o grupo T^0 é um grupo carbonila ou um grupo tiocarbonila, e o grupo T^1 é um
 25 grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, ou um grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -.

Os estereoisômeros ou isômeros ópticos derivados de um átomo de carbono assimétrico podem estar presentes nos

compostos da presente invenção representados pela fórmula genérica (1). Entretanto, estes estereoisômeros, isômeros ópticos, e suas misturas, estão todos incluídos na presente invenção.

5 Até agora nenhuma limitação específica foi imposta sobre os sais dos compostos da presente invenção representados pela fórmula genérica (1), pois eles são sais de uso farmacêutico. Entretanto, seus exemplos específicos incluem sais de ácidos minerais, tais como cloridratos, 10 bromidratos, iodetos ácidos, fosfatos, nitratos e sulfatos; benzoatos; sulfonatos orgânicos tais como metano-sulfonatos, 2-hidróxi-etano-sulfonatos e p-tolueno-sulfonatos; e carboxilatos orgânicos, tais como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, 15 tartaratos, maleatos, malatos e mandelatos. No caso em que os compostos representados pela fórmula genérica (1) têm um grupo ácido, eles podem ser sais de íons de metais alcalinos ou de íons de metais alcalino-terrosos. Nenhuma limitação específica foi imposta sobre seus solvatos até agora, pois 20 eles são solvatos de uso farmacêutico. Como seus exemplos específicos, entretanto, podem ser mencionados hidratos e solvatos com etanol. Quando um átomo de nitrogênio está presente na fórmula genérica (1), tal composto pode ser convertido em um seu N-óxido.

25 Na qualidade de compostos de acordo com a presente invenção preferidos, estão os compostos descritos nos exemplos que se seguem e seus sais, bem como os seguintes compostos e seus sais:

- 1) 3-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 carbonil)-amino]ciclo-hexil)-[1,6]-naftiridino-7-
 carboxamida;
- 5 2) 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 carbonil)-amino]ciclo-hexil)-4-flúor-cinolino-3-carboxamida;
- 3) 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 10 carbonil)-amino]ciclo-hexil)-4a,8a-diidro-4H-1,2,4-
 benzoxadiazino-3-carboxamida;
- 4) N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-
 4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 amino]ciclo-hexil)-6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolino-2-
 15 carboxamida;
- 5) 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 carbonil)-amino]ciclo-hexil)-5-oxo-4,5-diidro-1H-1,3,4-
 benzotriazepino-2-carboxamida;
- 20 6) 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 carbonil)-amino]ciclo-hexil)-4-oxo-3,4-diidro-2(1H)-
 cinolino-carboxamida;
- 7) 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 25 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-
 carbonil)-amino]ciclo-hexil)-1,2,3,4-tetraidroquinolino-2-
 carboxamida;
- 8) N-{(1R,2S,5S)-2-{[3-(3-cloro-fenil)-2-propinoil]-amino}-

- 5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
- 9) N-{(1R,2S,5S)-2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
- 5 10) N-{(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-6-metil-5,6,7,8-tetraidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepino-2-carboxamida;
- 11) 5-cloro-N-{(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-10 {[(5-(3-pirrolidinilóxi)-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil]-indol-2-carboxamida;
- 12) N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida;
- 15 13) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida;
- 14) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R)-2-[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-20 hexil)-etanodiamida;
- 15) N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R)-2-[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida;
- 16) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R)-2-[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-25 pentil)-etanodiamida;
- 17) N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R)-2-[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-

pentil)-etanodiamida;

18) N^1 -(4-cloro-fenil)- N^2 -((1S,2R)-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-heptil)-etanodiamida;

5 19) N^1 -(5-cloro-piridin-2-il)- N^2 -((1S,2R)-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-heptil)-etanodiamida;

20) N^1 -(5-cloro-piridin-2-il)- N^2 -((1S,2R)-2-{ [(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-
10 heptil)-etanodiamida;

21) N^1 -(4-cloro-fenil)- N^2 -((1S,2R)-2-{ [(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-heptil)-etanodiamida;

22) N^1 -(5-cloro-6-metil-piridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-
15 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

23) N^1 -(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-
20 hexil)-etanodiamida;

24) N^1 -(5-cloro-4-metil-piridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-
25 hexil)-etanodiamida;

25) N^1 -(5-cloro-3-hidróxi-fenil)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

- 26) N^1 -(4-cloro-2-hidróxi-fenil)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 27) N^1 -[4-cloro-2-(flúor-metil)-fenil]- N^2 -((1S,2R,4S)-4-
 5 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
 tetraidro-
 28) N^1 -[4-cloro-2-(metóxi-fenil)-fenil]- N^2 -((1S,2R,4S)-4-
 10 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
 tetraidro-
 29) N -{(1R,2S,5S)-2-({[1-(4-cloro-anilino)-ciclo-propil]-
 carbonil}amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-
 metil-4,5,6,7-tetraidro-
 15 30) N^1 -(5-cloro-piridin-2-il)- N^2 -((1R,2R,4R)-4-(hidróxi-
 metil)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 2-il)-carbonil]amino}-ciclo-pentil)-etanodiamida;
 31) N^1 -(5-cloro-piridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-(hidróxi-
 metil)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 20 2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-pentil)-etanodiamida;
 32) N^1 -((3R,4S)-1-acetil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-
 tetraidro-
 piperidin-4-il)- N^2 -(5-cloro-piridin-2-il)-etanodiamida;
 33) N^1 -(5-cloro-piridin-2-il)- N^2 -((3R,4S)-1-(metil-
 25 sulfonil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-
 etanodiamida;
 34) N^1 -{(1S,2R,4S)-2-({[3-cloro-benzotiofen-2-il)-carbonil]-

amino}-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-N²-(5-cloro-piridin-2-il)-etanodiamida;

35) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbotioil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
5 tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

36) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
c]piridin-2-il)-carbotioil]-amino}-ciclo-hexil)-

10 etanodiamida;

37) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-etanotioil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida;

15 38) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
2-il)-carbotioil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida;

39) N-[(3R,4S)-4-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-
20 metil-4,5,6,7-tetraidro-2-carboxamida;

40) N-[(3R,4S)-4-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-tioxoacetil}-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-
metil-4,5,6,7-tetraidro-2-carboxamida;

41) N¹-(5-cloro-fenil)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-etanotioil)-
25 3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida;

42) N¹-(5-cloro-fenil)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-il)-

carbotioil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida;

43) N-[(3R,4S)-4-{[2-[(4-cloro-anilino)-amino]-2-oxoetanotioil]-amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

5 44) N-[(3R,4S)-4-({2-[(4-cloro-fenil)-amino]-2-tioxoacetil}-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

45) N¹-[(1S,2R,4S)-4-(1-azetidínil-carbonil)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-

10 amino}-ciclo-hexil)-N²-(5-cloro-piridin-2-il)-etanodiamida;

46) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-4-(1-pirrolidinil-carbonil)-ciclo-hexil]-etanodiamida;

15 47) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-4-(1-piperidinil-carbonil)-ciclo-hexil]-etanodiamida;

48) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-

20 amino}-4-(4-morfolínil-carbonil)-ciclo-hexil]-etanodiamida;

49) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(metil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

50) N¹-[(1R,2S,5S)-2-({2-[(6-cloro-piridazin-3-il)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidroftiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

51) N¹-(5-bromo-fenil)-N²-[(3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-

{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida;

52) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(3R,4S)-1-(2-metóxi-
acetil)-3-{[4-(piridin-4-il)-benzoil]-amino}-piperidin-4-
5 il)-etanodiamida;

53) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(3R,4S)-1-(2-metóxi-
acetil)-3-({[2-(piridin-4-il)-pirimidin-5-il]-carbonil}-
amino)-piperidin-4-il]-etanodiamida;

54) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
10 amino)-carbonil]-2-({[2-(piridin-4-il)-pirimidin-5-il]-
carbonil}-amino)-ciclo-hexil]-etanodiamida;

55) N-{(1R,2S,5S)-2-{[2-(4-cloro-anilino)-2-
oxoetano(metóxi)-imidoil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-
carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-
15 c]piridino-2-carboxamida;

56) N-{(1R,2S,5S)-2-{[2-(4-cloro-anilino)-2-(metóxi-imino)-
acetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

57) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
20 amino)-carbonil]-2-[(4,4,5-trimetil-5,6-diidro-4H-
pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil]-
etanodiamida;

58) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
amino)-carbonil]-2-[(4,4-etileno-5-metil-5,6-diidro-4H-
25 pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil]-
etanodiamida;

59) N-{(1R,2S,5S)-2-({[(E)-2-(4-cloro-fenil)-etenil]-
sulfonil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-

5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

60) N-{(1R,2S,5S)-2-[[(4-cloro-benzil)-sulfonil]-amino]-5-
5 [(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

61) N-{(1R,2S,5S)-2-[(2-{ [(4-cloro-fenil)-sulfonil]-amino}-acetil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

62) N-{(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

63) N-{(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-pirazin-2-il)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

64) N-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-({2-[(5-flúor-2-tienil)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-5-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

65) N-{(1R,2S,5S)-2-[[2-(3-amino-4-cloro-anilino)-2-oxoetanotioil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

66) N¹-(4-cloro-tiazol-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-hexil)-etanodiamida;

67) N¹-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-

metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-N²-(3-flúor-fenil)-
etanodiamida;

68) N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-
5 metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-N²-fenil-etanodiamida;

69) N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-
metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-N²-(piridin-2-il)-
10 etanodiamida;

70) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
amino)-carbonil]-2-{ [(5,6,6-trimetil-5,6-diidro-4H-
pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-
etanodiamida;

15 71) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
amino)-carbonil]-2-{ [(4,4,5,6,6-pentametil-5,6-diidro-4H-
pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-
etanodiamida;

72) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
20 amino)-carbonil]-2-{ [(2-metil-2,3-diidro-tiazolo[5,4-d]-
isoxazol-5-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

73) N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-
amino)-carbonil]-2-{ [(2-metil-2,3-diidro-tiazolo[4,5-d]-
isoxazol-5-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

25 74) N¹-(5-cloro-2-furil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-
carbonil]-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-
c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;

75) N¹-(5-cloro-oxazol-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-

- amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;
 76) N¹-(5-cloro-1H-imidazol-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida;
 5 77) N-{(1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloro-anilino)-1-etóxi-imino-2-oxoetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
 10 78) N-{(1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloro-anilino)-1-fenóxi-imino-2-oxoetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
 79) N-{(1R,2S,5S)-2-[[1-(benzilóxi-imino-2-(4-cloro-anilino)-oxoetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
 15 80) N-{(1R,2S,5S)-2-[(2-(4-cloro-anilino)-1-hidrazono-2-oxoetil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
 20 81) N-{(1R,2S,5S)-2-[(2-(4-cloro-anilino)-1-(2-metil-hidrazono)-2-oxoetil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
 82) N-{(1R,2S,5S)-2-[(2-(5-cloro-piridin-2-il)-amino)-1-(2,2-dimetil-hidrazono)-2-oxoetil-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;
 25 83) N-{(1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloro-anilino)-1-metil-imino-2-

oxoetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

84) N-{(1R,2S,5S)-2-[[1-(2-acetil-hidrazono)-2-(4-cloro-anilino)-2-oxoetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-

5 ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida;

85) N-{(1R,2S,5S)-2-([2-(4-cloro-anilino)-1-[(2-etanotioil-hidrazono)-2-oxoetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]

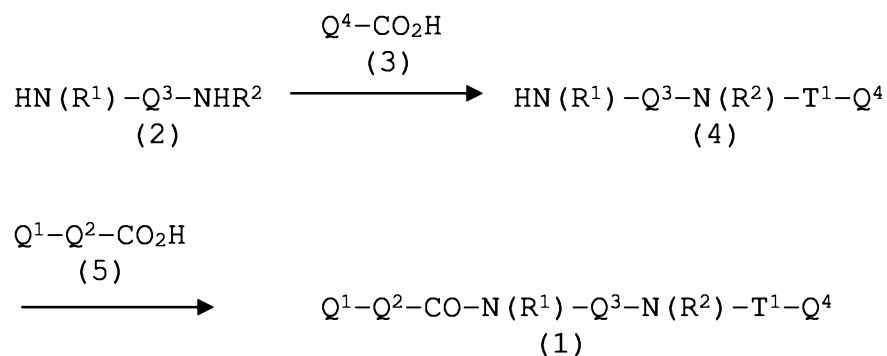
10 piridino-2-carboxamida; e

86) N-{(1R,2S,5S)-2-[[E]-3-(5-cloro-piridin-2-il)-2-propenoil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida.

15 O processo de preparação dos derivados diamínicos (1) de acordo com a presente invenção será agora doravante descrito.

Processo de Preparação 1

Um composto representado pela fórmula genérica (1), um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido, pode ser
20 preparado, por exemplo, de acordo com o seguinte processo:



onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que

aqueles definidos acima, e T¹ representa um grupo carbonila.

Um anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido, éster ativado, ou similares, que é derivado a partir do ácido carboxílico (3), pode reagir com a diamina (2), dando
5 o composto (4). O composto (4) resultante pode reagir com o ácido carboxílico (5) sob as mesmas condições, dando o composto (1), de acordo com a presente invenção. Nas etapas de reação acima, os reagentes e condições, que são usados genericamente na síntese de peptídeos, podem ser aplicados.

10 O anidrido de ácido misto pode ser preparado, por exemplo, pela reação de um cloro-formiato, tal como o cloro-formiato de etila ou cloro-formiato de isobutila, com o ácido carboxílico (3), na presença de uma base. O halogeneto de ácido pode ser preparado tratando o ácido carboxílico (3)
15 com um halogeneto de ácido, tal como o cloreto de tionila ou cloreto de oxalila. O éster ativado inclui vários tipos de ésteres. Tal éster pode ser preparado, por exemplo, pela reação de um fenol, tal como p-nitro-fenol, N-hidróxi-benzotriazol ou N-hidróxi-succinimida, com o ácido
20 carboxílico (3), usando um agente condensador, tal como N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida ou cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida. O éster ativado pode ser preparado também pela reação do ácido carboxílico (3) com triflúor-acetato de pentaflúor-fenila, ou similares,
25 pela reação do ácido carboxílico (3) com hexaflúor-fosfito de 1-benzotriazolilóxi-tripirrolidino-fosfônio, reação do ácido carboxílico (3) com cianofosfato de dietila (método de Shioiri), reação do ácido carboxílico (3) com

trifenilfosfina e dissulfeto de 2,2'-dipiridila (método de Mukaiyama), ou similares. O anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico (3), assim obtido, pode reagir com a diamina (2) em uma
5 temperatura entre -78 °C e 150 °C, na presença de uma base apropriada, em um solvente inerte, dando o composto (4). O composto (4) assim obtido pode reagir com um anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico (5), sob as mesmas condições, dando o composto
10 (1) de acordo com a presente invenção. Os reagentes e as condições de reação na reação do composto (4) com o ácido carboxílico (5) são iguais àquelas da reação da diamina (2) com o ácido carboxílico (3).

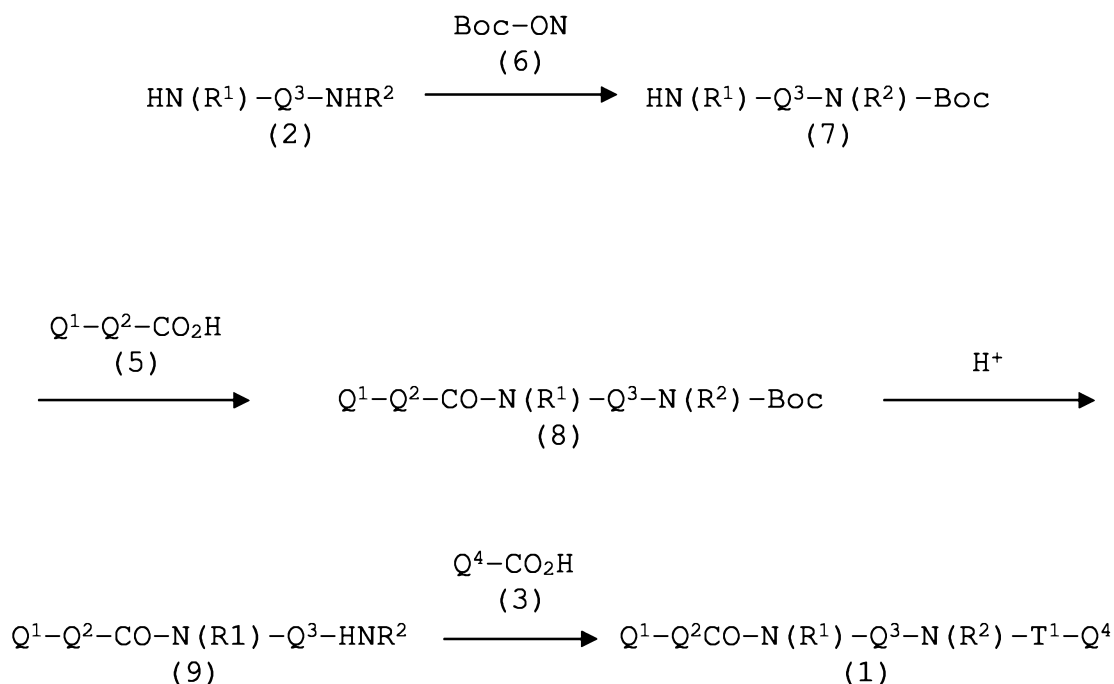
Como exemplos específicos da base usada em cada
15 uma das etapas acima, podem ser mencionados os carbonatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio, alcóxidos de metais alcalinos, tais como etóxido de sódio e butóxido de potássio, hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido
20 de sódio e hidróxido de potássio, e hidretos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; bases organometálicas exemplificadas por alquil-lítio, tal como n-butil-lítio, e dialquil-amino-lítio, tal como diisopropilamida-lítio; bases
25 organometálicas exemplificadas por bis-(silil)-amina, tal como bis-(trimetil-silil)-amida-lítio; e bases orgânicas tais como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetil-amino-piridina, trietil-amina, N-metil-morfolina, diisopropil-

etil-amina, e diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU).

Os exemplos do solvente inerte usado nesta reação incluem solventes do tipo halogeneto de alquila, tais como dicloro-metano, clorofórmio e tetracloreto de carbono, 5 solventes etéreos tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano e dioxano, solventes aromáticos tais como benzeno e tolueno, e solventes amídicos, tais como N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida e N-metil-pirrolidin-2-ona. Além destes solventes, um solvente do tipo sulfóxido, tal 10 como sulfóxido de dimetila ou sulfolano, um solvente cetônico, tal como acetona ou metil-etil-cetona, ou similares, pode ser usado em alguns casos.

Processo de Preparação 2

O composto (1), de acordo com a presente invenção, 15 pode ser preparado também com o seguinte processo:



onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo carbonila, Boc representa um grupo t-butóxi-carbonila, e Boc-ON representa um grupo 2-(t-butóxi-carbonilóxi-imino)-2-fenil-acetonitrila.

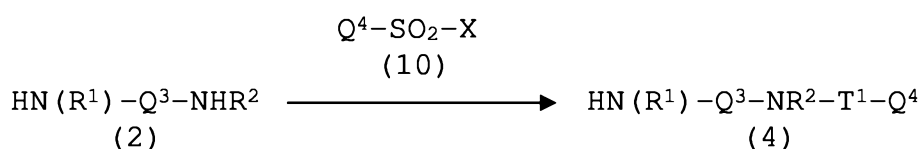
Como descrito acima, a diamina (2) é tratada com Boc-ON (6), para preparar o composto (7), onde um dos dois grupos amino foi protegido com o grupo t-butóxi-carbonila. O composto (7) resultante reage com o ácido carboxílico (5) e produz o composto (8). O composto (8) é tratado sucessivamente com um ácido, para dar o composto (9). O composto (9) reage então com o ácido carboxílico (3), dando o composto (1) de acordo com a presente invenção. O composto (7) pode ser preparado por uma reação em uma temperatura entre -10 °C e 40 °C, na presença de trietil-amina, em um solvente tal como dicloro-metano. A reação do composto (7) com o anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico (5), é conduzida usando os mesmos reagentes e as mesmas condições de reação descritas no Processo de Preparação 1, com o que o composto (8) pode ser preparado. O composto (8) resultante é tratado com ácido trifluór-acético, ou similares, em uma temperatura entre -20 °C e 70 °C, como o que a amina (9) pode ser preparada. Na reação da amina (9) resultante com o ácido carboxílico (3), podem ser usados reagentes e condições de reação iguais àqueles descritos no Processo de Preparação 1.

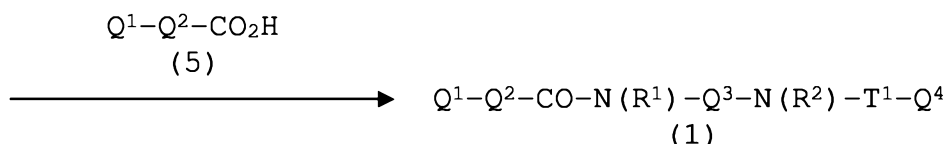
A propósito, o grupo t-butóxi-carbonila do

composto (7) pode ser trocado por outros grupos protetores de amino. Neste caso, o reagente (6) também é trocado por outros reagentes, e as condições da reação, e outros parâmetros similares, devem ser usados de acordo com os reagentes. Como exemplos de outros grupos protetores para os grupos amino, podem ser mencionados um grupo acetila, grupos alcóxi-carbonila, tais como os grupos metóxi-carbonila e etóxi-carbonila, grupos aril-metóxi-carbonila, tais como benzilóxi-carbonila, p-metóxi-benzilóxi-carbonila e grupos p- ou o-nitro-benzilóxi-carbonila, grupos aril-metila, tais como os grupos benzila e trifenil-metila, grupos aroíla, tal como o grupo benzoíla, e grupos aril-sulfonila, tais como os grupos 2,4-dinitro-benzeno-sulfonila e o-nitro-benzeno-sulfonila. Estes grupos protetores podem ser escolhidos para uso de acordo com a natureza e outros parâmetros do composto cujo grupo amino deve ser protegido. Ao deixar esse grupo protetor, os reagentes e condições podem ser empregados de acordo com o grupo protetor.

Processo de Preparação 3

O composto (1), de acordo com a presente invenção, pode ser preparado reagindo a diamina (2) com halogeneto de sulfonila (10) e depois condensando o produto da reação com o ácido carboxílico (5):



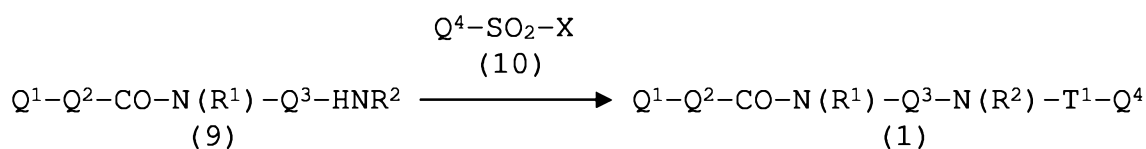


onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, T^1 representa um grupo sulfonila, e X representa um átomo de halogênio.

A diamina (2) reage com o halogeneto de sulfonila (10) em uma temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, na presença de uma base tal como trietil-amina, em um solvente inerte, dando o composto (4). O solvente inerte e a base podem ser escolhidos adequadamente para uso entre aqueles descritos no Processo de Preparação 1. O composto (4) resultante é condensado com o ácido carboxílico (5), usando os reagentes e condições descritas no Processo de Preparação 1, com o que o composto (1), de acordo com a presente invenção, pode ser preparado. O halogeneto de sulfonila (10) pode ser sintetizado em uma base apropriada, de acordo com o processo conhecido de domínio público (documentos ^{nos} WO 96/10022 e WO 00/09480) ou um processo de acordo com ele.

Processo de Preparação 4

O composto (1), de acordo com a presente invenção, pode ser preparado também de acordo com o seguinte processo:



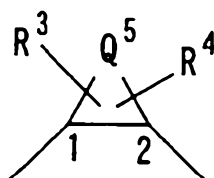
onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 e X têm os mesmos significados que

aqueles definidos acima, e T¹ representa um grupo sulfonila.

Mais especificamente, a amina (9) pode reagir com o halogeneto de sulfonila (10) em uma temperatura entre -10 °C e 30 °C, na presença de uma base, em um solvente inerte, dando o composto (1). O solvente inerte e a base podem ser escolhidos adequadamente para uso entre aqueles descritos no Processo de Preparação 1.

Processo de Preparação 5

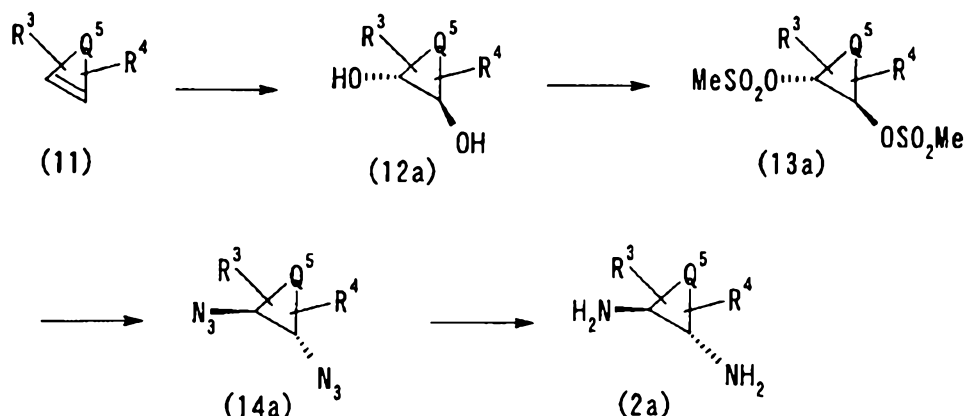
Nos compostos (1), de acordo com a presente invenção, os isômeros geométricos da forma trans e forma cis na relação entre a posição 1 e posição 2 estão presentes quando Q³ é o seguinte grupo:



onde R³, R⁴ e Q⁵ têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e os números 1 e 2 indicam posições.

Os processos de preparação de tais compostos (1), tendo a forma trans e a forma cis, serão aqui doravante descritos.

Processo de Preparação da Forma Trans

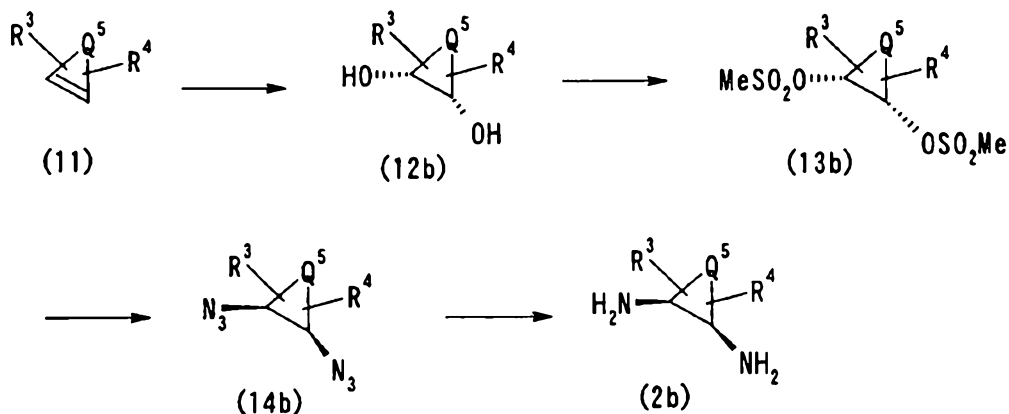


onde R^3 , R^4 e Q^5 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima.

Como um exemplo da preparação do trans-diol (12a) a partir do alqueno cíclico (11), conhece-se a conversão a partir de, por exemplo, ciclo-hexeno em trans-ciclo-hexanodiol (*Org. Synth.* volume III, página 217, 1995). Como um exemplo da preparação da trans-diamina (2a) a partir do trans-diol (12a), relata-se a conversão a partir de trans-ciclo-pentanodiol em trans-ciclo-pentano-diamina (documento nº WO 98/30574). A trans-diamina (2a) pode ser preparada a partir do alqueno cíclico (11) de acordo com esses relatórios.

A trans-diamina (2a), preparada de acordo com o processo supradescrito, pode ser convertida no composto trans (1) por qualquer um dos Processos de Preparação 1 a 4 supradescritos.

Processo de Preparação da Forma Cis



onde R^3 , R^4 e Q^5 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima.

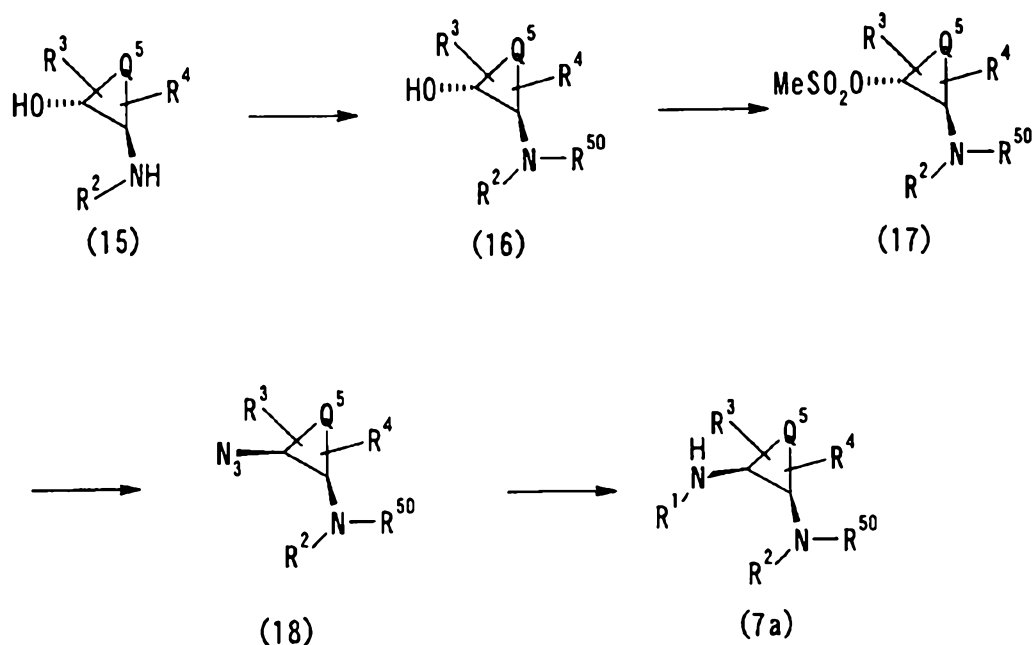
Como um exemplo da preparação do cis-diol (12b) a partir do alqueno cíclico (11), conhece-se a conversão a partir de, por exemplo, ciclo-hexeno em cis-ciclo-hexanodiol (5 *J. Org. Chem.* 63:6094, 1998). Como um exemplo da preparação da cis-diamina (2b) a partir do cis-diol (12b), relata-se a conversão a partir de cis-ciclo-pentanodiol em cis-ciclo-pentano-diamina (documento nº WO 98/30574). A cis-diamina (2b) pode ser preparada a partir do alqueno cíclico (11) de acordo com esses relatórios.

A cis-diamina (2b), preparada de acordo com o processo supradescrito, pode ser convertida no composto cis (1) por qualquer um dos Processos de Preparação 1 a 4 (15 supradescritos).

Processo de Preparação 6

Como descrito acima, a forma cis ou a forma trans gerada em Q^3 pode estar presente nos compostos (1) de acordo com a presente invenção, e assim sendo, os isômeros (20 geométricos estão presentes. Além disso, os isômeros

ópticos podem estar presentes nos respectivos isômeros geométricos. O processo de preparação de uma substância opticamente ativa será aqui doravante descrito.



onde Q^5 , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os mesmos significados que
 5 aqueles descritos acima, e R^{50} representa um grupo protetor para o grupo amino.

Com relação ao processo de preparação do derivado amino-álcool (15) opticamente ativo da forma 1,2-trans, por exemplo, o processo de preparação do 1,2-trans-2-amino-
 10 ciclo-pentanol opticamente ativo a partir de óxido de ciclo-penteno ou o processo de preparação de 1,2-trans-2-amino-ciclo-hexanol opticamente ativo a partir de óxido de ciclo-hexeno, é conhecido (*Tetrahedron: Asymmetry* 7:843, 1996; *J. Org. Chem.* 50:4154, 1985; *J. Med. Chem.* 41:38, 1998).
 15 Quando o grupo amino do derivado amino-álcool (15) opticamente ativo preparado por um processo já conhecido

como esse, ou aplicando um processo que reage com um reagente protetor apropriado, o composto (16) pode ser produzido. Como um grupo protetor correspondente a R⁵⁰ no composto (16), prefere-se, dentre os grupos protetores normais do tipo acila, um grupo alcóxi-carbonila, tal como metóxi-carbonila, etóxi-carbonila, t-butóxi-carbonila, e similares, um grupo aril-metóxi-carbonila, tal como benzilóxi-carbonila, p-metóxi-benzilóxi-carbonila, p- ou o-nitro-benzilóxi-carbonila, e similares, ou um grupo aril-sulfonila, tal como 2,4-dinitro-benzeno-sulfonila, o-nitro-benzeno-sulfonila e similares. Quando o grupo amino é protegido com, por exemplo, um grupo t-butóxi-carbonila, o derivado amino-álcool (15) pode reagir com dicarbonato de di-t-butila em uma temperatura entre -78 °C e 50 °C, em um solvente inerte, dando o composto (16). O solvente inerte pode ser escolhido adequadamente para uso entre aqueles descritos no Processo de Preparação 1.

O composto (16) pode reagir com cloreto de metano-sulfonila em uma temperatura entre -78 °C e 50 °C, na presença de uma base, em um solvente inerte, dando o composto (17). O solvente inerte pode ser escolhido adequadamente para uso entre aqueles descritos no Processo de Preparação 1. No lugar da base, prefere-se uma base orgânica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetil-amino-piridina, trietil-amina, N-metilmorfolina, diisopropil-etil-amina, e diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), e similares.

O composto (17) pode reagir com azida de sódio em

uma temperatura entre -10 °C e 150 °C, em um solvente apropriado, dando o composto (18). Como solvente, um solvente amida tal como N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida ou N-metil-pirrolidin-2-ona, um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol, um solvente etéreo tal como tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano ou dioxano, um solvente benzenóide tal como tolueno, um halogeneto de carbono, tal como dicloro-metano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, acetona, sulfóxido de dimetila, ou um solvente misto de um destes solventes e água, é apropriado.

Como exemplo de um processo para converter o derivado azida (18) no composto (7a), existem muitos processos, tal como um processo de conduzir hidrogenação com catalisador de paládio, catalisador de níquel de Raney ou catalisador de platina, uma reação que usa um agente redutor tal como hidreto de lítio e alumínio, boro-hidreto de sódio ou boro-hidreto de zinco, uma reação que usa zinco na presença de cloreto de níquel ou cloreto de cobalto, uma reação que usa trifenil-fosfina, e similares. As condições apropriadas da reação podem ser selecionadas de acordo com a natureza do composto. Por exemplo, o derivado azida (18) é hidrogenado em uma temperatura entre -10 °C e 70 °C, usando 1 a 20% de paládio sobre carvão como catalisador, em um solvente apropriado, com o que o composto (7a) pode ser preparado. A pressão de hidrogênio pode ser elevada até um nível mais alto do que a pressão atmosférica. Como solvente, é apropriado usar um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol, um solvente etéreo tal como

tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano ou dioxano, um solvente éster tal como acetato de etila, ácido acético, ácido clorídrico, água, uma mistura destes solventes, ou similares.

5 A amina opticamente ativa (7a) preparada de acordo com o processo supradescrito pode ser convertida no composto (1) opticamente ativo de acordo com o Processo de Preparação 2 supradescrito. O antípoda (1) da substância opticamente ativa (1), obtido a partir da amina opticamente ativa (7a),
10 também pode ser preparado de acordo com um processo similar.

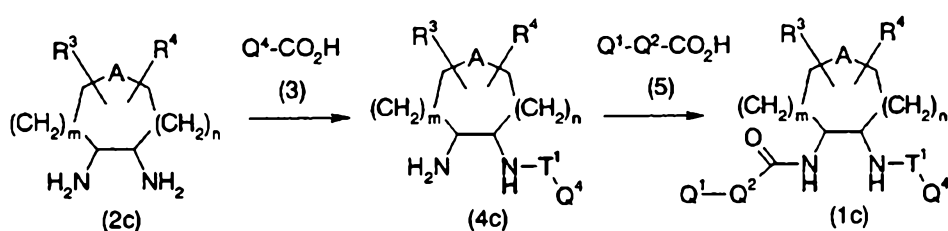
 O composto opticamente ativo (1) pode ser preparado separando o composto (1) racêmico através de uma coluna constituída de um carreador opticamente ativo. É possível também separar o intermediário (2), (4), (7), (8)
15 ou (9), para preparar o composto (1) racêmico através de uma coluna constituída de um carreador opticamente ativo, para isolar o intermediário (2), (4), (7), (8) ou (9) opticamente ativo, e depois preparar o composto (1) opticamente ativo de acordo com qualquer um entre os Processos de Preparação 1 a
20 4. Como um processo para isolar o composto (1) opticamente ativo, o intermediário (2), (4), (7), (8) ou (9) opticamente ativo, pode-se usar um processo de cristalizar por fracionamento um sal com um ácido carboxílico opticamente ativo, ou pelo contrário, um processo para cristalizar por
25 fracionamento um sal com uma base opticamente ativa.

Processo de Preparação 7

Dentre os compostos (1) de acordo com a presente

invenção, um processo de preparação do composto (1c) contendo heteroátomo(s) no grupo Q^3 será aqui doravante descrito detalhadamente.

Um composto representado pela fórmula genérica (1c), um seu sal, um seu solvato ou um seu N-óxido, pode ser preparado de acordo com, por exemplo, o seguinte processo:



onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^3 , R^4 , A , m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo carbonila.

Um anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido, éster ativado, ou similares, que é derivado a partir do ácido carboxílico (3), pode reagir com o composto (2c), dando o composto (4c). O composto (4c) resultante pode reagir com o ácido carboxílico (5) sob as mesmas condições, dando o composto (1c), de acordo com a presente invenção.

Nas etapas de reação acima, os reagentes e condições, que são usados genericamente na síntese de peptídeos, podem ser aplicados. O anidrido de ácido misto pode ser preparado, por exemplo, pela reação de um cloroformiato, tal como o cloro-formiato de etila ou cloroformiato de isobutila, com o ácido carboxílico (3), na presença de uma base. O halogeneto de ácido pode ser

preparado tratando o ácido carboxílico (3) com um halogeneto de ácido, tal como o cloreto de tionila ou cloreto de oxalila. O éster ativado inclui vários tipos de ésteres. Tal éster pode ser preparado, por exemplo, pela reação de um

5 fenol, tal como p-nitro-fenol, N-hidróxi-benzotriazol ou N-hidróxi-succinimida, com o ácido carboxílico (3), usando um agente condensador, tal como N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida ou cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida. O éster ativado pode ser preparado também

10 pela reação do ácido carboxílico (3) com triflúor-acetato de pentaflúor-fenila, ou similares, pela reação do ácido carboxílico (3) com hexaflúor-fosfito de 1-benzotriazolilóxi-tripirrolidino-fosfônio, reação do ácido carboxílico (3) com cianofosfato de dietila (método de

15 Shioiri), reação do ácido carboxílico (3) com trifenilfosfina e dissulfeto de 2,2'-dipiridila (método de Mukaiyama), ou similares. O anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico (3), assim obtido, pode reagir com o composto (2c) em uma

20 temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento, na presença de uma base apropriada, em um solvente inerte, dando o composto (4c). O composto (4c) assim obtido pode reagir com um anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico

25 (5), sob as mesmas condições, dando o composto (1) de acordo com a presente invenção. Os reagentes e as condições de reação na reação do composto (4c) com o ácido carboxílico (5) são iguais àquelas da reação da diamina (2c) com o ácido

carboxílico (3).

Como exemplos específicos da base usada em cada uma das etapas acima, podem ser mencionados os carbonatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como

5 carbonato de sódio e carbonato de potássio, alcóxidos de metais alcalinos, tais como etóxido de sódio e butóxido de potássio, hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, e hidretos de metais alcalinos, tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio;

10 bases organometálicas exemplificadas por alquil-lítio, tal como n-butil-lítio, e dialquil-amino-lítio, tal como diisopropilamida-lítio; bases organometálicas exemplificadas por bis-(silil)-amina, tal como bis-(trimetil-silil)-amida lítio; e bases orgânicas tais como piridina, 2,6-lutidina,

15 colidina, 4-dimetil-amino-piridina, trietil-amina, N-metil-morfolina, diisopropil-etil-amina, e diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), ou similares.

Os exemplos do solvente inerte usado nesta reação incluem solventes do tipo halogeneto de alquila, tais como

20 cloreto de metileno e clorofórmio, solventes etéreos tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes aromáticos tais como benzeno e tolueno, e solventes amídicos, tais como N,N-dimetil-formamida. Além destes solventes, um solvente do tipo sulfóxido, tal como sulfóxido de dimetila, um

25 solvente cetônico, tal como acetona, ou similares, pode ser usado em alguns casos.

Nas etapas de preparação supradescritas, processos tais como anexar e retirar um grupo protetor, e a conversão

de um grupo funcional, podem ser aplicados adequadamente, para desta forma preparar o composto (1c).

Como grupo protetor para o grupo amino, é necessário usar somente um grupo protetor, que é usado genericamente como um grupo protetor para o grupo amino nas sínteses de compostos orgânicos, particularmente a síntese de peptídeos. Como seus exemplos, podem ser mencionados os grupos alcóxi-carbonila, tais como t-butóxi-carbonila, metóxi-carbonila e etóxi-carbonila, grupos aril-metóxi-carbonila, tais como benzilóxi-carbonila, p-metóxi-benzilóxi-carbonila e p- ou o-nitro-benzilóxi-carbonila, grupos aril-metila, tais como benzila, 4-metóxi-benzila e trifenil-metila, grupos alcanoíla, tais como os grupos formila e acetila, grupos aroíla, tais como um grupo benzoíla, e grupos aril-sulfonila, tais como 2,4-dinitro-benzeno-sulfonila e o-nitro-benzeno-sulfonila.

Como grupo protetor para o grupo hidroxila, é necessário usar somente um grupo protetor para o grupo hidroxila, que é usado genericamente nas sínteses de compostos orgânicos. Como seus exemplos, podem ser mencionados grupos alcóxi-metila, tal como um grupo metóxi-metila, grupos aril-metila, tais como os grupos benzila, 4-metóxi-benzila, trifenil-metila, grupos alcanoíla, tal como um grupo acetila, grupos aroíla, tal como um grupo benzoíla, e um grupo t-butil-difenil-sililililoxi. Um grupo carbonila pode ser protegido como um éster com um grupo alquila, tal como um grupo metila, grupo etila, grupo t-butila, ou um grupo aril-metila, tal como um grupo benzila. A anexação e

retirada do grupo protetor podem ser conduzidas de acordo com um método conhecido de per si nessas técnicas.

O composto (1c), de acordo com a presente invenção, pode ser convertido em vários derivados, convertendo seu grupo funcional. Por exemplo, um composto no qual A é um átomo de nitrogênio, não tendo qualquer substituinte, pode ser convertido em um composto amida por acilação, usando um anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido, éster ativado, ou similares, de acordo com métodos de química orgânica comuns, um composto de sulfonamida pela reação com um halogeneto de sulfonila, e um composto N-alquila pela reação com um halogeneto de alquila, um composto N-arila pela reação com um halogeneto de arila ou um composto carbanato pela reação com um isocianato. Incidentalmente, o composto no qual A é um átomo de nitrogênio, não tendo qualquer substituição, pode ser preparado, por exemplo, tratando o composto (1c), preparado a partir da diamina (2c), onde A foi protegido com o grupo t-butóxi-carbonila, de acordo com o Processo de Preparação 7, com um ácido.

Os compostos de acordo com a presente invenção assim preparados podem ser isolados e purificados por métodos conhecidos divulgados, como por exemplo, extração, precipitação, cromatografia fracionada, cristalização fracionada, recristalização, etc. Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convertidos nos sais desejados de acordo com reações formadoras de sais normais.

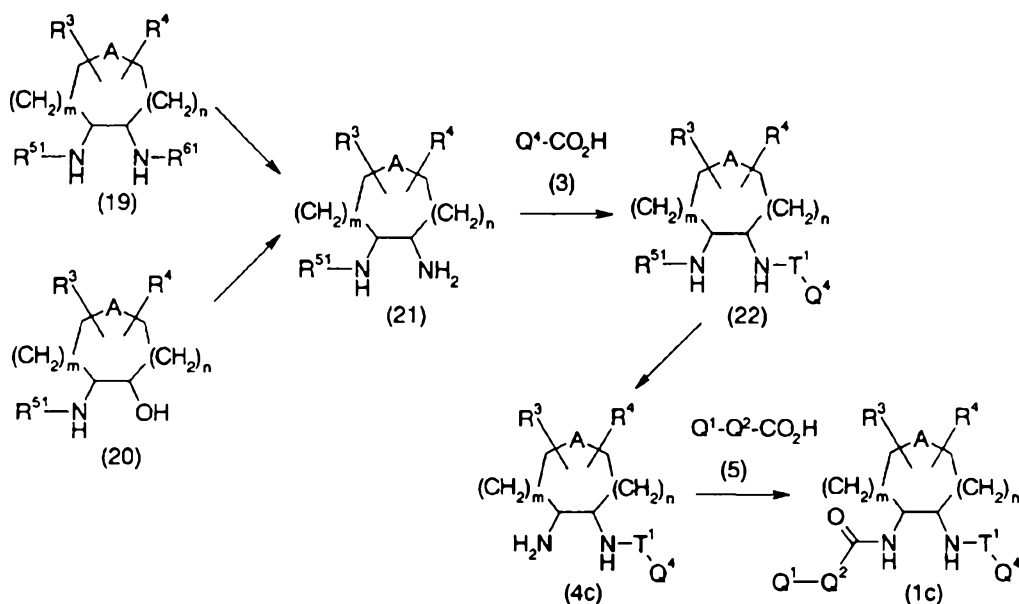
Os isômeros ópticos derivados de um átomo de

carbono assimétrico estão presentes nos compostos da presente invenção. Estes isômeros opticamente ativos podem ser preparados pelo processo de preparação a partir da diamina opticamente ativa (2c), e além disso, um processo para formar uma amina ou ácido opticamente ativo e um sal a partir do composto racêmico (1c) e cristalizando-os de forma fracionada, um processo para separá-los por cromatografia de coluna, usando um carreador opticamente ativo.

O composto (1c) no qual T¹ é um grupo sulfonila, pode ser preparado trocando o ácido carboxílico (3) por halogeneto de sulfonila (10) na reação do composto (2c) com o ácido carboxílico (3).

Processo de Preparação 8

O composto (1c), de acordo com a presente invenção, pode ser preparado também de acordo com o seguinte processo:



onde Q¹, Q², Q⁴, R³, R⁴, A, m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T¹ representa um grupo

carbonila, e R^{51} e R^{61} representam grupos protetores para o grupo amino.

O composto (21) pode ser preparado removendo o grupo protetor R^{61} do composto (19) obtido protegendo os grupos amino do composto (2c). Nenhuma limitação específica é imposta sobre os grupos protetores para o aminoácido, ilustrados como R^{51} e R^{61} , desde que eles sejam grupos usados genericamente na proteção do grupo amino. Entretanto, como seus exemplos típicos, podem ser mencionados os grupos protetores para o grupo amino descritos no Processo de Preparação 7. Neste caso, R^{51} e R^{61} devem ser grupos protetores capazes de sair por métodos ou condições diferentes entre si. Como seus exemplos típicos, pode ser mencionada uma combinação na qual R^{51} é um grupo t-butóxi-carbonila, e R^{61} é um grupo benzilóxi-carbonila. Estes grupos protetores podem ser escolhidos para uso de acordo com a natureza e fatores similares do composto cujo grupo amino deve ser protegido. Ao retirar tal grupo protetor, os reagentes e condições podem ser empregados de acordo com o grupo protetor.

O composto (21) pode ser preparado também convertendo o grupo hidroxila no derivado aminoálcool (20) em um grupo amino. Como um exemplo da preparação do derivado aminoálcool (20), conhece-se a conversão de metionina em 1,1-dióxido de 3-hidróxi-4-amino-tiopirano (*Tetrahedron Lett.* 37:7457, 1996), ou similares.

Como um processo para converter o grupo hidroxila no derivado aminoálcool (20) em um grupo amino, pode-se

mencionar um processo no qual o derivado aminoálcool (20) pode reagir com cloreto de metano-sulfonila, cloreto de p-tolueno-sulfonila, anidrido triflúro-metano-sulfônico, ou similares, e o produto resultante pode então reagir com amônia, uma aril-alquil-amina primária, tal como benzil-amina, p-metóxi-benzil-amina ou 2,4-dimetóxi-benzil-amina, uma aril-alquil-amina secundária, tal como dibenzil-amina, ou uma hidroxilamina, tal como N-benzil-hidroxilamina ou N,O-dibenzil-hidroxilamina, e um grupo benzila ou similares é então removido conforme necessário, preparando desta forma a diamina (21). O derivado aminoálcool (20) pode ser convertido também na diamina (21) reagindo-o com ftalimida ou succinimida, de acordo com a reação com trifenilfosfina e azodicarboxilato de etila (método de Mukaiyama), ou similares, e depois tratando o produto da reação com hidrazina, N-metil-hidrazina, ou similares. Quando A na fórmula é SO_2 , e n é 0, a diamina (21) pode se preparada adicionando amônia, uma aril-alquil-amina primária, tal como amônia, benzil-amina, p-metóxi-benzil-amina ou 2,4-dimetóxi-benzil-amina, uma aril-alquil-amina secundária tal como benzil-amina, ou uma hidroxilamina tal como N-benzil-hidroxilamina ou N,O-dibenzil-hidroxilamina, a uma solfona cíclica α,β -insaturada formada reagindo o derivado aminoálcool (20) com cloreto de metano-sulfonila, cloreto de p-tolueno-sulfonila, anidrido triflúor-metano-sulfônico, ou similares, e depois tratando o produto da reação com uma base apropriada ou reagindo diretamente o derivado aminoálcool (20) com trifenil-fosfina e azodicarboxilato de

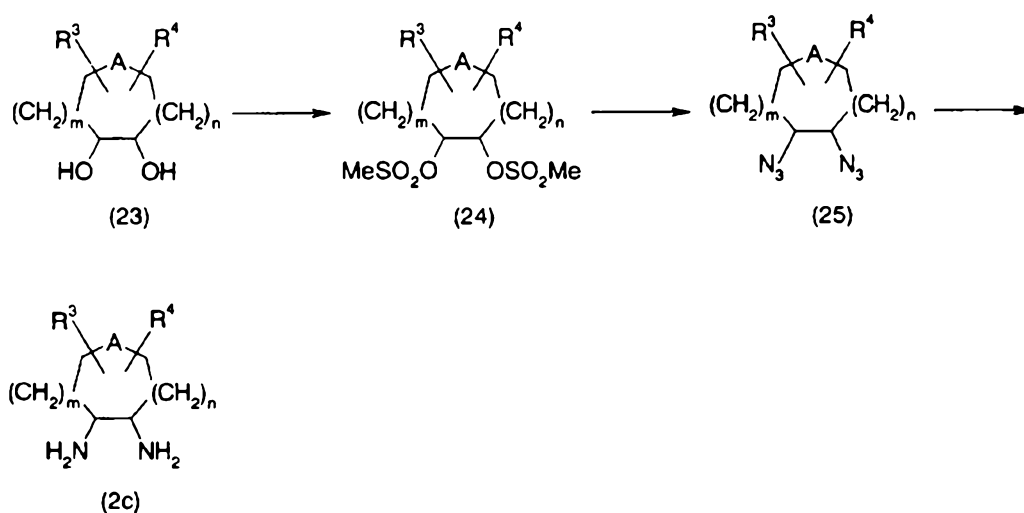
etila, e removendo o grupo benzila ou similar, conforme necessário.

A diamina (21) resultante pode reagir com o ácido carboxílico (3), dando o composto (22). O grupo protetor R⁵¹ é removido subsequentelemente, dando o composto (4c). O composto (4c) pode reagir com o ácido carboxílico (5), dando o composto (1c) de acordo com a presente invenção. Os reagentes e condições de reação na reação do composto (21) com o ácido carboxílico (3) e na reação do composto (4c) com o ácido carboxílico (5) podem ser iguais àqueles descritos no Processo de Preparação 7.

Similarmente, o composto (1c) no qual T¹ é um grupo sulfonila pode ser preparado trocando o ácido carboxílico (3) por halogeneto de sulfonila (10) na reação do composto (21) com o ácido carboxílico (3).

Processo de Preparação 9

Um processo de preparação típico do intermediário (2c) para a preparação descrita no Processo de Preparação 7 será descrito abaixo.



onde R^3 , R^4 , A, m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima.

Como processos de preparação do derivado diol (23) conhece-se, por exemplo, a conversão de 1,2,3,6-tetraidropiridina em 1-benzilóxi-carbonil-3,4-cis-diidróxi-pirrolidina (pedido de patente japonesa publicado, nº 138264/1995), conversão de ácido L-tartárico em (R,R)-tetraidrofurandiol ou (R,R)-N-benzil-pirrolidinodiol (*Tetrahedron: Asymmetry* 8:1861, 1997), e similares. O derivado diol (23) pode ser preparado usando um processo já conhecido ou aplicando este processo e removendo um grupo protetor ou convertendo um grupo funcional, conforme necessário.

O derivado diol (23) pode reagir com cloreto de metano-sulfonila em uma temperatura sob resfriamento até a temperatura ambiente, na presença de uma base, em um solvente inerte, dando o composto (24). O solvente inerte pode ser escolhido adequadamente entre aqueles descritos no Processo de Preparação 7. Entretanto, são particularmente preferidos os solventes do tipo halogeneto de alquila, tais como cloreto de metileno e clorofórmio, e solventes etéreos, tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano. Como base, prefere-se uma base orgânica, tal como piridina, 2,6-lutidina, 4-dimetil-amino-piridina, trietil-amina, N-metil-morfolina, diisopropil-etil-amina, e diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU).

O composto (24) pode reagir com azida de sódio em

uma temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento, em um solvente apropriado, dando o derivado de azida (25). Como solvente, um solvente amida tal como N,N-dimetil-formamida ou N-metil-pirrolidin-2-ona, um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol, um solvente etéreo tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente aromático tal como benzeno ou tolueno, um halogeneto de carbono, tal como cloreto de metileno ou clorofórmio, acetona, sulfóxido de dimetila, ou similares, é apropriado. Tal solvente pode ser um solvente misturado com água.

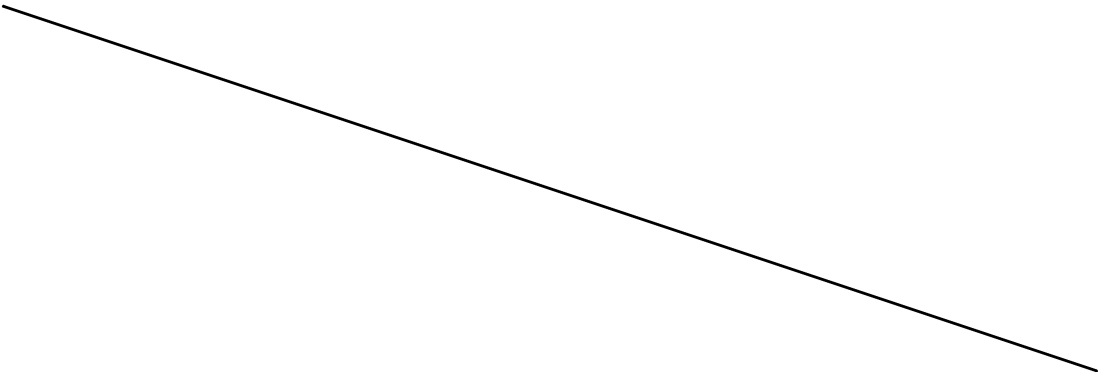
Como exemplo de um processo para converter o derivado azida (25) no composto (2c), existem muitos processos, tal como um processo de conduzir hidrogenação com catalisador de paládio, catalisador de níquel de Raney ou catalisador de platina, uma reação que usa um agente redutor tal como hidreto de lítio e alumínio, boro-hidreto de sódio ou boro-hidreto de zinco, uma reação que usa zinco na presença de cloreto de níquel ou cloreto de cobalto, uma reação que usa trifenil-fosfina, e similares. Os reagentes e condições apropriadas da reação podem ser selecionadas de acordo com a natureza do composto. A pressão de hidrogênio pode ser elevada até um nível mais alto do que a pressão atmosférica. Como solvente, é apropriado usar um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol, um solvente amida tal como N,N-dimetil-formamida ou N-metil-pirrolidin-2-ona, um solvente éster tal como acetato de etila, ácido acético, ácido clorídrico, água, uma mistura destes solventes, ou similares. O composto (1c), de acordo com a presente

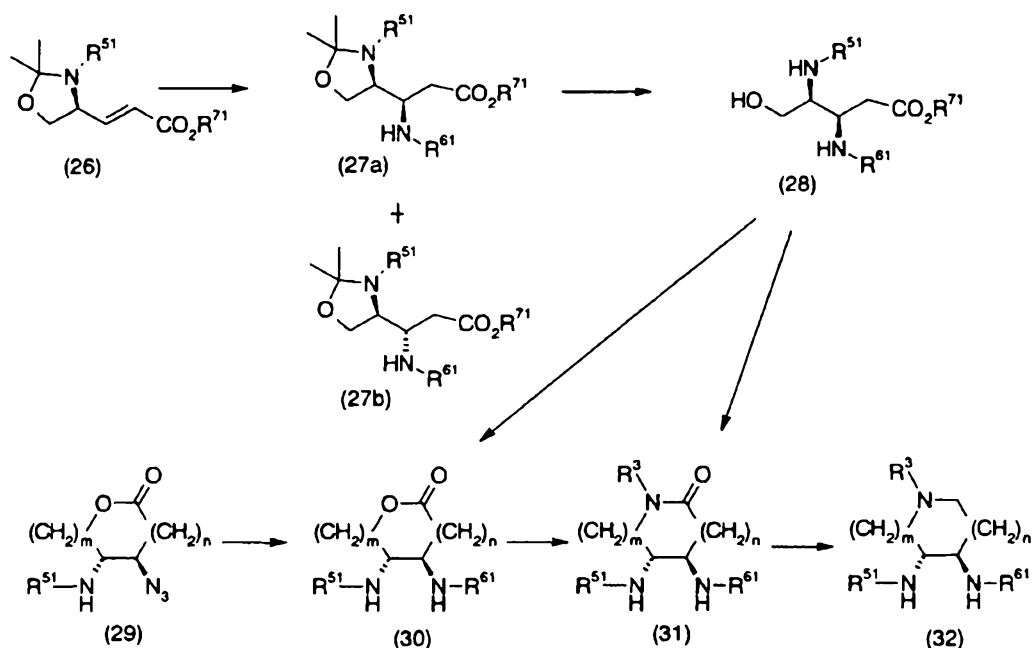
invenção, pode ser derivado a partir do derivado diamínico (2c) preparado de acordo com o processo supradescrito de acordo com o Processo de Preparação 7.

Quando o derivado diol (23) é trans-3,4-diidróxi-tetraidrofurano ou 3,4-diidróxi-pirrolidina substituída em trans-1, e similares, substâncias opticamente ativas estão presentes. Estes derivados diol (23) opticamente ativos podem ser convertidos em derivados diamínicos (2c) opticamente ativos, e adicionalmente, em compostos (1c) opticamente ativos, de acordo com a presente invenção, de acordo com o Processo de Preparação 7.

Processo de Preparação 10

Um processo típico de preparação dos compostos (30), (31) e (32) opticamente ativos, incluídos no composto (19) descrito no Processo de Preparação 8, será descrito abaixo. Incidentalmente, a posição de um átomo de carbono assimétrico, indicado no esquema de preparação que se segue, está indicada a título exemplificativo.





onde m , n , R^3 , R^{51} e R^{61} têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{71} representa um grupo protetor para o grupo carboxila.

O derivado éster α,β -insaturado opticamente ativo (26) pode ser preparado de acordo com o processo descrito na literatura (*J. Org. Chem.* 61:581, 1996; *J. Org. Chem.* 57:6279, 1992; etc.) ou aplicando esse processo. O derivado éster α,β -insaturado opticamente ativo (26) pode reagir com uma amina em uma temperatura sob resfriamento ou sob aquecimento, em um solvente apropriado, dando os diastereoisômeros (27a) e (27b). A amina pode ser escolhida adequadamente para uso entre aquelas descritas no Processo de Preparação 8. O solvente é, de preferência, um solvente orgânico não-reativo com um substrato, produto ou reagente, particularmente um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol, ou um solvente etéreo tais como tetraidrofurano,

1,2-dimetóxi-etano, 1,4-dioxano, e similares. Os diastereoisômeros (27a) e (27b) podem ser preparados também pela reação do derivado éster α,β -insaturado (26) com uma base organometálica, tal como N-benzil-(trimetil-silil)-amida-lítio, e similares, aplicando o processo descrito na literatura (*J. Org. Chem.* 63:7263, 1998). Os diastereoisômeros podem ser separados para uso, por exemplo, o diastereoisômero (27a) na próxima reação.

O composto (27a) é tratado com um ácido em uma temperatura sob resfriamento ou sob aquecimento, em um solvente apropriado, dando o composto (28). Os exemplos do ácido usado incluem ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácidos de Lewis, tal como trifluoreto de boro, ácido trifluor-acético, ácido p-tolueno-sulfônico, ou similares. Como solvente, usa-se água ou um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol. Este solvente pode ser misturado com água. Nesta reação, esse composto deve reagir com um reagente protetor apropriado para o grupo amino, conforme necessário.

O composto (28) pode ser tratado com um ácido em uma temperatura sob resfriamento ou sob aquecimento, em um solvente apropriado, dando o composto (30) opticamente ativo. O ácido usado pode ser escolhido adequadamente para uso entre os ácidos mencionados acima, sendo particularmente preferidos um ácido de Lewis, tal como o trifluoreto de boro, ou o ácido p-tolueno-sulfônico, ou similares. Como solvente usado na reação, usa-se um solvente etéreo tal como 1,4-dioxano ou tetraidrofurano, ou um solvente aromático tal

como benzeno ou tolueno. O composto (30) pode ser preparado também a partir do derivado de azida (29). Como exemplos da preparação do derivado de azida (29) opticamente ativo, conhece-se a conversão do ácido L-aspárgico em (R,R)-
5 (3S,4S)-3-amino-4-azido-5-oxotetraidrofurano (*Can. J. Chem.* 71:1047, 1993), e similares. O derivado de azida opticamente ativo (29) pode ser preparado usando um processo já conhecido ou aplicando este processo e removendo um grupo protetor ou convertendo um grupo funcional, conforme
10 necessário. A azida no derivado de azida (29) pode ser reduzida para um grupo amino, e o produto resultante pode reagir com um reagente protetor apropriado para o grupo amino, dando o composto (30). Os reagentes e condições da reação usadas na redução da azida (29) podem ser iguais
15 àquelas descritas no processo de converter o derivado de azida (25) no composto (2c).

A parte do grupo hidroxila do composto (28) pode ser convertida em um grupo amino e depois tratada com uma base, dando o composto (31). A conversão do grupo hidroxila
20 do composto (28) no grupo amino pode ser realizada de acordo com, por exemplo, o Processo de Preparação 8. O composto (31) pode ser preparado também tratando o derivado de álcool (28) com um agente oxidante e depois aminando de forma redutora o derivado aldeído resultante. Os exemplos
25 preferidos específicos do agente oxidante usado na reação acima incluem cloro-cromato de piridínio (PCC), dicromato de piridínio (PDC), complexos de trióxido de enxofre e piridina, ou similares. Os exemplos da amina incluem

alquil-aminas primárias, tais como amônia, metil-amina e etil-amina, e aril-alquil-aminas primárias, tais como benzil-amina, p-metóxi-benzil-amina e 2,4-dimetóxi-benzil-amina. Como processo redutor, há um processo de conduzir
5 hidrogenação com um catalisador de paládio, catalisador de níquel de Raney ou catalisador de platina, uma reação que usa um agente redutor tal como boro-hidreto de sódio, triacetóxi-boro-hidreto de sódio ou ciano-boro-hidreto de sódio, e os reagentes e condições de reação apropriadas
10 podem ser selecionadas de acordo com a natureza do composto, ou parâmetros similares. A base usada no processo acima pode ser selecionada adequadamente para uso entre aquelas descritas no Processo de Preparação 7. O composto (31) também pode ser preparado usando o composto (30) e uma amina
15 de acordo com o processo descrito na literatura (*Tetrahedron Lett.* 41:1141, 2000; *Heterocycles* 53:173, 2000) ou aplicando tal processo. Os exemplos da amina incluem alquil-aminas primárias, tais como amônia, metil-amina e etil-amina, e aril-alquil-aminas primárias, tais como benzil-amina e p-
20 metóxi-benzil-amina.

O composto (31) pode ser tratado com um agente redutor em uma temperatura sob resfriamento ou até uma temperatura sob aquecimento, em um solvente, dando o composto (32). Os exemplos do agente redutor incluem
25 complexos de borano/tetraidrofurano, complexos de borano/sulfeto de metila, e hidreto de lítio e alumínio. Entretanto, os reagentes e condições da reação apropriadas podem ser selecionadas de acordo com a natureza do composto,

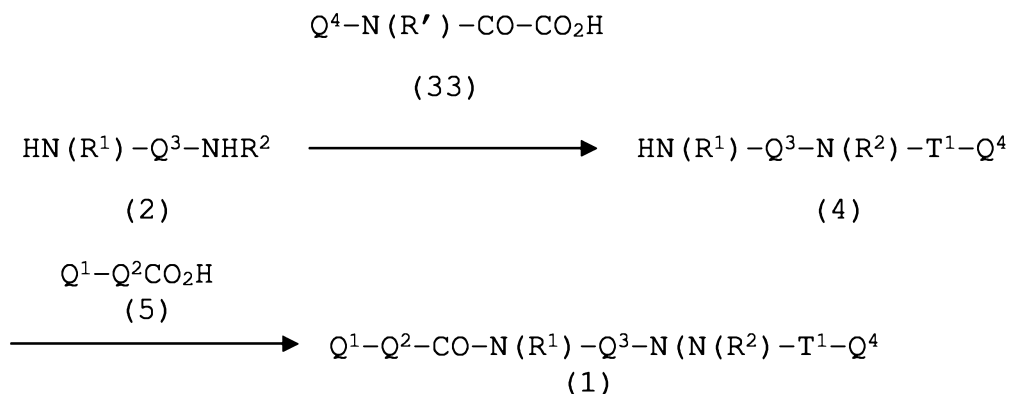
ou parâmetros similares. O solvente é adequadamente um solvente orgânico não-reativo com um substrato, produto, reagente, ou similares, particularmente um etéreo tais como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano.

5 As substâncias opticamente ativas (1c) dos compostos de acordo com a presente invenção podem ser derivadas a partir dos compostos (30), (31) e (32) preparados pelo processo descrito acima.

No esquema de preparação supradescrito, uma das
10 substâncias opticamente ativas foi descrita a título exemplificativo. Entretanto, outras substâncias opticamente ativas com conformação diferente entre si também podem ser preparadas de acordo com esquemas de preparação similares, usando respectivamente materiais de partida com conformação
15 diferente entre si.

Processo de Preparação 11

O composto (1) no qual T^1 é um grupo $-CO-CO-N(R')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, pode ser preparado de acordo com o seguinte
20 esquema:

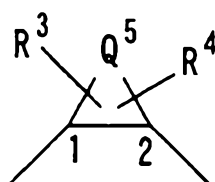


onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 , e R' têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima.

5 Um halogeneto de ácido, éster ativado, ou similares, que é derivado do ácido carboxílico (33), pode reagir com a diamina (2), dando o composto (4). O composto (4) resultante pode reagir com o ácido carboxílico (5) sob as mesmas condições, dando o composto (1) de acordo com a
10 presente invenção. Nas etapas de reação acima, os reagentes e condições, que são usados genericamente na síntese de peptídeos, podem ser aplicados. O halogeneto de ácido pode ser preparado tratando o ácido carboxílico (33) com um halogeneto de ácido, tal como o cloreto de tionila ou
15 cloreto de oxalila. O éster ativado inclui vários tipos de ésteres. Este éster pode ser preparado, por exemplo, pela reação de um fenol, tal como p-nitro-fenol, N-hidróxi-benzotriazol ou N-hidróxi-succinimida, com o ácido carboxílico (33), usando um agente condensador tal como
20 N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida ou cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida. O éster ativado pode ser preparado também pela reação do ácido carboxílico (33) com triflúor-acetato de pentaflúor-fenila, ou similares, pela reação do ácido carboxílico (33) com hexaflúor-fosfito
25 de 1-benzotriazolilóxi-tripirrolidino-fosfônio, reação do ácido carboxílico (33) com cianofosfato de dietila (método de Shioiri), reação do ácido carboxílico (33) com trifenilfosfina e dissulfeto de 2,2'-dipiridila (método de

Mukaiyama), ou similares. O anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico (33), assim obtido, pode reagir com a diamina (2) em uma temperatura entre -78 °C e 150 °C, na presença de uma base apropriada, em um solvente inerte, dando o composto (4). O composto (4) assim obtido pode reagir com um anidrido de ácido misto, halogeneto de ácido ou éster ativado, do ácido carboxílico (5), sob as mesmas condições, dando o composto (1) de acordo com a presente invenção. Os reagentes e as condições de reação na reação do composto (4) com o ácido carboxílico (5) são iguais àquelas da reação da diamina (2) com o ácido carboxílico (33). As bases e solventes usados nas etapas respectivas podem ser escolhidos adequadamente a partir daqueles descritos no Processo de Preparação 1.

Quando o composto (1) no qual Q³ é o seguinte grupo:

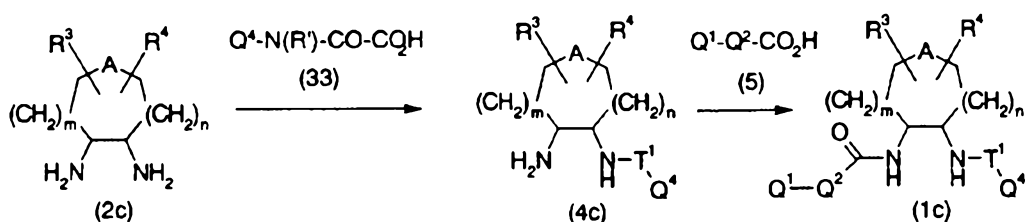


onde R³, R⁴ e Q⁵ têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e os números 1 e 2 indicam posições, e a relação entre a posição 1 e a posição 2 é uma forma trans ou forma cis, é preparado, é necessário usar somente a diamina (2a) ou (2b) descrita no Processo de Preparação 5.

Quando o composto (1), no qual um heteroátomo tal como um átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de

enxofre, está contido em Q^5 , é preparado, é necessário somente trocar o ácido carboxílico (3) pelo ácido carboxílico (33) na reação do composto (2c) com o ácido carboxílico (3), como descrito no Processo de Preparação 7.

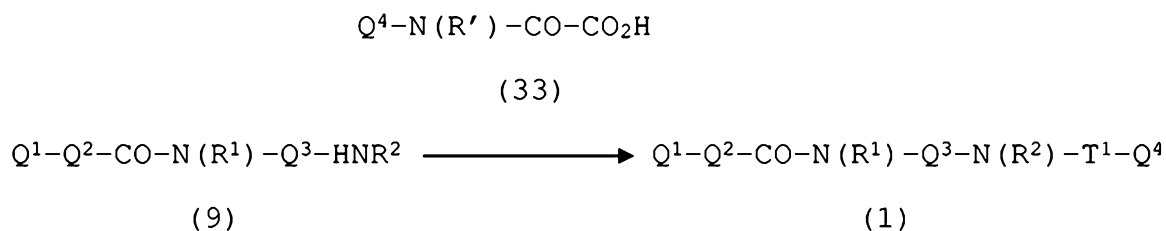
- 5 A saber, o composto (1), no qual um heteroátomo está contido em Q^5 , no esquema de reações que se segue, o composto (1c) pode ser preparado.



onde Q^1 , Q^2 , Q^4 , R^3 , R^4 , R' , A , m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um
 10 grupo $-CO-CO-N(R')$ -, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima.

Processo de Preparação 12

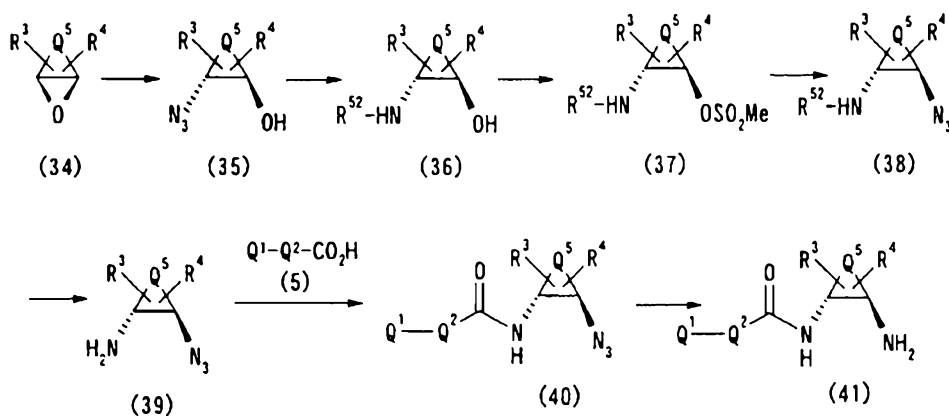
O composto (1) no qual T^1 é um grupo $-CO-CO-N(R')$ -, onde R' tem o mesmo significado que aquele
 15 definido acima, pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 , e R' têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima.

5 Na reação da amina (9) com o ácido carboxílico (33), os mesmos reagentes e condições que aquelas descritas no Processo de Preparação 1 podem ser usadas.

A amina (9) usada neste caso também pode ser preparada de acordo com o esquema que se segue, indicado
10 como um esquema de preparação da amina (41), além do esquema descrito no Processo de Preparação 2.



onde R^3 , R^4 , Q^1 , Q^2 e Q^5 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{52} representa um grupo protetor para o grupo amina.

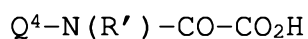
15 O composto (34) no esquema de preparação acima pode ser preparado tratando um ciclo-alqueno com ácido perbenzóico ou um seu derivado, e similares, em um solvente tal como cloreto de metileno, para epoxidá-lo. As condições normais para epoxidação de um alqueno podem ser aplicadas às

condições desta reação. O composto (34) pode ser preparado também de acordo com o processo descrito em *J. Org. Chem.* 61:8687-8691, 1996, ou um processo correspondente a ele.

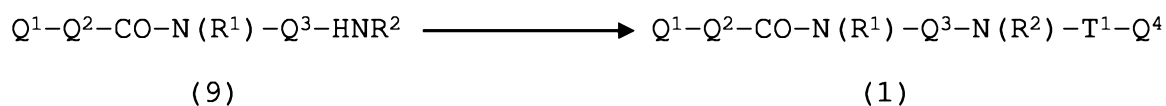
O composto (34) pode reagir com azida de sódio ou similares de acordo com um método conhecido de per si nessas técnicas, dando a azida (35). A azida (35) pode ser reduzida cataliticamente, e o grupo amino do composto resultante pode ser protegido, dando o composto (36). Como exemplos do grupo protetor para o grupo amino nesta reação, podem ser mencionados aqueles descritos no Processo de Preparação 2. O composto (36) pode ser convertido na azida (38) de uma maneira similar àquela do processo descrito no Processo de Preparação 5, e o grupo protetor para o seu grupo amino pode ser deixado, dando o composto (39). O composto (39) pode reagir com o ácido carboxílico (5), dando o composto (40). O composto (40) pode ser então reduzido cataliticamente, dando o composto (41).

Processo de Preparação 13

O composto (1) no qual T¹ é um grupo -CO-CO-N(R')-, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, pode ser preparado também trocando a reação do composto (9) com o ácido carboxílico (3) no esquema descrito no Processo de Preparação 2 por uma reação do composto (9) com o composto (33).



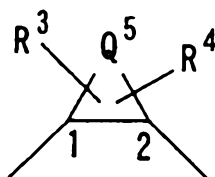
(33)



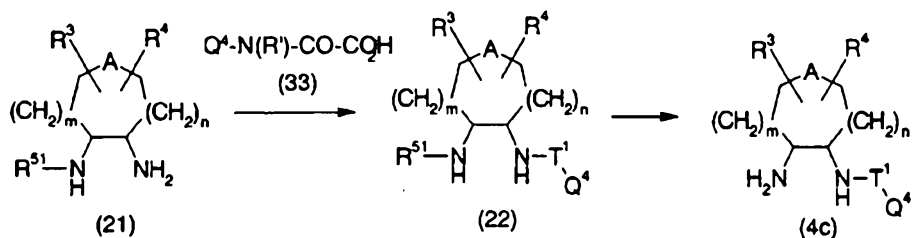
onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 , e R' têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima.

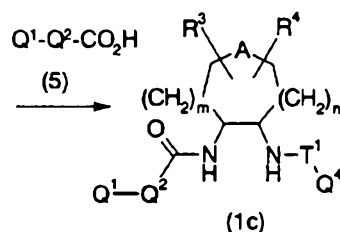
5 Como condições da reação, podem ser aplicadas aquelas descritas no Processo de Preparação 2.

Quando o composto (1) no qual Q^3 é o seguinte grupo:



onde R^3 , R^4 e Q^5 têm os mesmos significados que aqueles
 10 definidos acima, e os números 1 e 2 indicam posições, e um heteroátomo tal como um átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre, está contido em Q^5 , é preparado, é necessário somente trocar o ácido carboxílico (3) pelo ácido carboxílico (33) na reação do composto (21)
 15 com o ácido carboxílico (33), como descrito no Processo de Preparação 8. A saber, o composto (1), no qual um heteroátomo está contido em Q^5 , no esquema de reações que se segue, o composto (1c) pode ser preparado.

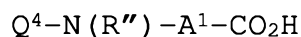




onde Q^1 , Q^2 , Q^4 , R^3 , R^4 , R' , A , m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')$ -, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, e R^{51} representa um grupo protetor para o grupo amino.

Processo de Preparação 14

O composto (1) no qual T^1 é um grupo $-\text{CO}-A^1-\text{N}(R'')$ -, onde R'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, e A^1 representa um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, pode ser preparado pela reação do composto (9) descrito no Processo de Preparação 2 com $Q^4-\text{N}(R'')-A^1-\text{CO}_2\text{H}$ (42) em uma temperatura entre $-55\text{ }^\circ\text{C}$ e $50\text{ }^\circ\text{C}$, usando um agente condensador, em um solvente inerte. Como exemplos do agente condensador, podem ser mencionados N,N' -diciclohexil-carbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida, ou similares. Como exemplos do solvente inerte, podem ser mencionados solventes do tipo halogeneto de alquila, tais como cloreto de metileno, clorofórmio e tetracloreto de carbono, solventes etéreos tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano e dioxano, solventes aromáticos tais como benzeno e tolueno, e solventes amídicos tal como N,N -dimetil-formamida.



(42)



(9)

(1)

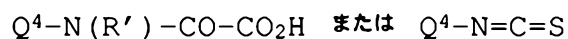
onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 e R'' têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-CO-A^1-N(R'')-$, onde R'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, e A^1 representa um grupo alquileno que tem 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído.

O composto (42) descrito no processo de preparação descrito acima pode ser preparado, por exemplo, reagindo uma aril-amina tal como a 4-cloro-anilina com um éster de um ácido bromo-alcanóico em uma temperatura entre 40 e 120 °C, na presença de uma base tal como carbonato de potássio, em um solvente tal como acetonitrila ou N,N-dimetil-formamida, e depois hidrolisando o éster com um álcali tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio. O composto (42) pode ser usado na reação na forma de um sal, tal como um sal de potássio, como ele está.

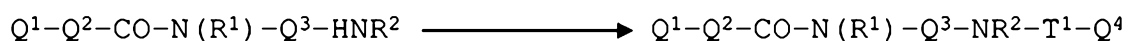
Processo de Preparação 15

O composto (1), no qual T' é um grupo $-C(=O)-NH-$ ou um grupo $-C(=S)-NH-$, pode ser preparado pela reação do composto (9) descrito no Processo de Preparação 2 com um isocianato ($Q^4-N=C=O$) ou isotiocianato ($Q^4-N=C=S$) em uma temperatura entre -20 °C e 50 °C, em um solvente inerte. Os exemplos típicos do solvente inerte estão descritos no

Processo de Preparação 14. Quando o isocianato ou isotiocianato não é comercializado, o isocianato ou isotiocianato pode ser sintetizado usando métodos comuns.



(33)



(9)

(1)

onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-C(=O)-NH-$ ou um grupo $-C(=S)-NH-$.

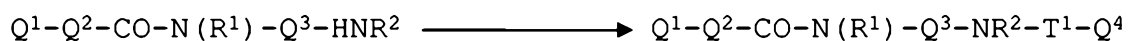
Processo de Preparação 16

O composto (1), no qual T^1 é um grupo $-CO-NH-NH-$, pode ser preparado pela reação do composto (9) descrito no Processo de Preparação 2 com $Q^4-NH-NH-CO_2Ph$, entre a temperatura ambiente e 150 °C, em um solvente inerte, na presença de uma base, caso necessário. Como exemplos típicos do solvente inerte, podem ser mencionados acetonitrila e N,N-dimetil-formamida, e além disso, aqueles descritos no Processo de Preparação 14. Como exemplos da base, podem ser mencionadas piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetil-amino-piridina, trietil-amina, N-metil-morfolina, diisopropil-etil-amina, e diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU).

20



(43)



(9)

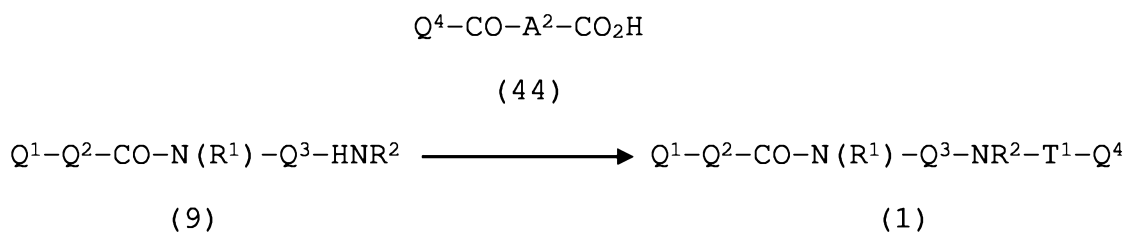
(1)

onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, T^1 representa um grupo $-C-NH-NH-$, e Ph representa o grupo fenila.

O composto (43) descrito no processo de preparação descrito acima pode ser preparado, por exemplo, reagindo uma aril-hidrazina, tal como 4-cloro-fenil-hidrazina, com carbonato de difenila, entre a temperatura ambiente e 120 °C, em um solvente tal como acetonitrila, N,N-dimetil-formamida, cloreto de metileno, clorofórmio, tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano, dioxano, benzeno ou tolueno.

Processo de Preparação 17

O composto (1), no qual T^1 é um grupo $-CO-A^2-CO-$, onde A^2 representa uma ligação simples ou um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos carbono, pode ser preparado pela reação do composto (9) descrito no Processo de Preparação 2 com $Q^4-CO-A^2-CO_2H$ (44) em uma temperatura entre -50 °C e 50 °C, usando um agente condensador, em um solvente inerte. Como exemplos do agente condensador, podem ser mencionados N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida, ou similares. Como exemplos do solvente, podem ser mencionados aqueles descritos no Processo de Preparação 16, ou similares.



onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}-$, onde A^2 representa uma ligação simples ou um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono.

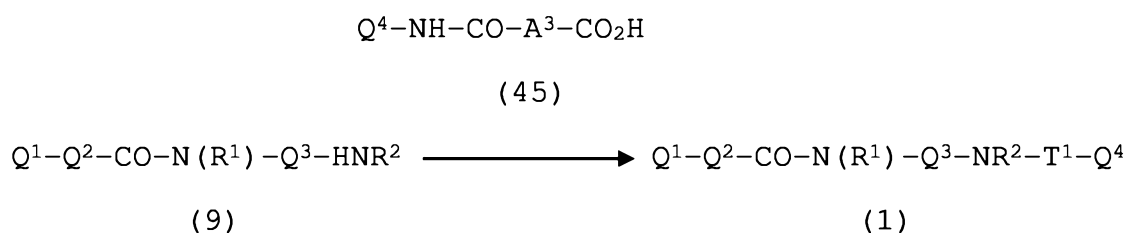
5 Quando A^2 é uma ligação simples, o composto (44) descrito no processo de preparação descrito acima pode ser preparado, por exemplo, hidrolisando um composto (por exemplo, $Q^4-\text{CO}-\text{CO}_2\text{Et}$) preparado pela reação de Friedel-Crafts de um hidrocarboneto aromático, tal como cloro-
10 benzeno, ou um composto aromático heterocíclico, tal como tiofeno, com um cloro-oxoacetato (como por exemplo, $\text{ClCO}-\text{CO}_2\text{Et}$), usando um álcali tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

Quando A^2 é um grupo metileno, o composto (44)
15 pode ser preparado, por exemplo, hidrolisando um derivado cetoéster (como por exemplo, $Q^4-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$) obtido pela reação de um cloreto de aril-carbonila, tal como o cloreto de 4-cloro-benzoíla, ou um cloreto de heteroaril-carbonila, tal como o cloreto de tiofenocarbonila, com monocarboxilato
20 monoéster malônico de potássio, na presença de cloreto de magnésio e trietil-amina, com um álcali, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio. O derivado de cetoéster pode ser usado na reação acima com o composto (9) na forma de um ácido carboxílico obtido por
25 hidrólise após conversão de seu grupo carbonila em etilenocetal. Quando A^2 é um grupo alquilenos que tem pelo menos 2 átomos de carbono, o composto (44) pode ser preparado, por exemplo, hidrolisando um derivado cetoéster

(como por exemplo, $Q^4-CO-A^2-CO_2Et$) obtido pela reação de Friedel-Crafts de um hidrocarboneto aromático, tal como benzeno, ou um composto aromático heterocíclico, tal como tiofeno, com um monoclóreto de monoéster alquilenodicarboxílico, usando um álcali tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

Processo de Preparação 18

O composto (1), no qual T^1 é um grupo $-CO-A^3-CO-NH$, onde A^3 representa um grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono, pode ser preparado pela reação do composto (9) descrito no Processo de Preparação 2 com $Q^4-NH-CO-A^3-CO_2H$ (45) em uma temperatura entre $-50\text{ }^{\circ}C$ e $50\text{ }^{\circ}C$, usando um agente condensador, em um solvente inerte. Como exemplos do agente condensador, podem ser mencionados N,N' -diciclohexilcarbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, e similares. Os exemplos do solvente inerte incluem solventes do tipo halogeneto de alquila, tais como cloreto de metileno, clorofórmio e tetracloreto de carbono, solventes etéreos tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano e dioxano, solventes aromáticos tais como benzeno e tolueno, e solventes amídicos tal como N,N -dimetilformamida.

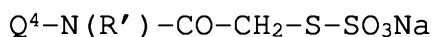


onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}-$, onde A^3 representa grupo alquilenos que tem 1 a 5 átomos de carbono.

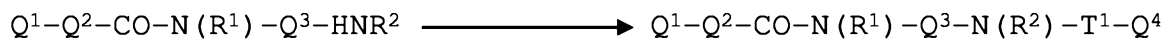
5 O composto (45) pode ser preparado hidrolisando um composto (como por exemplo, $Q^4-\text{NH}-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}_2\text{Et}$) obtido pela reação de uma aril-amina tal como a 4-cloro-anilina ou uma heteroaril-amina, tal como a amino-piridina correspondente a $Q^4-\text{NH}_2$, com monocarboxilato de monoéster alquilenodicarboxílico de potássio, em uma temperatura entre -50 e 50°C , usando um agente condensador, em um solvente inerte, com um álcali, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

Processo de Preparação 19

15 O composto (1) no qual T^1 é um grupo $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



(46)



20

(9)

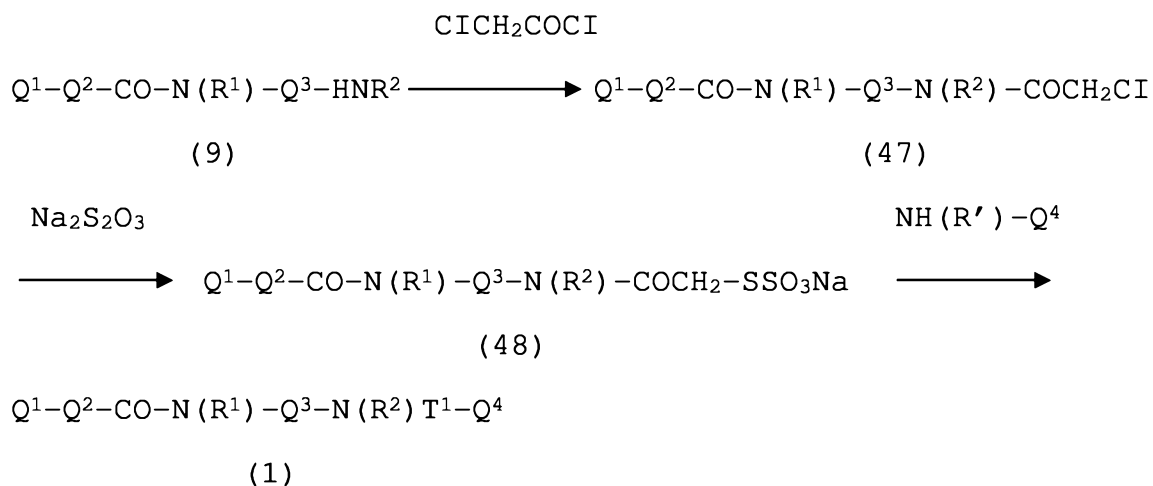
(1)

onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 , e R' têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele
25 definido acima.

Mais especificamente, tiosulfato de sódio (46) e o composto (9) podem ser dissolvidos ou dispersados em um solvente e aquecidos, dando o composto (1) de acordo com a presente invenção. A temperatura da reação é, de preferência, entre 80 e 200°C, particularmente, de preferência, cerca de 150°C. Como solvente usado nesta reação, pode-se mencionar água, álcoois tais como metanol e etanol, solventes básicos tais como piridina e N-metil-morfolina, solventes do tipo halogeneto de alquila, tais como cloreto de metileno e clorofórmio, solventes etéreos tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-etano e dioxano, e solventes amídicos tal como a N,N-dimetil-formamida. Estes solventes podem ser misturados adequadamente para uso. Como exemplos de solventes mistos, pode ser mencionado um solvente misto de metanol e cloreto de metileno, ou similares. Nesta reação, o solvente não é necessariamente refluxado. Por exemplo, quando o solvente misto de metanol e cloreto de metileno é usado, uma solução da reação (ou uma mistura da reação) é aquecida em uma temperatura externa de 150 °C, para remover o solvente por destilação, e o resíduo é então aquecido na mesma temperatura.

Processo de Preparação 20

O composto (1) no qual T^1 é um grupo $-CO-CS-N(R')$ -, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 , e R' têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $-\text{CO-CS-N(R}^1\text{)-}$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima.

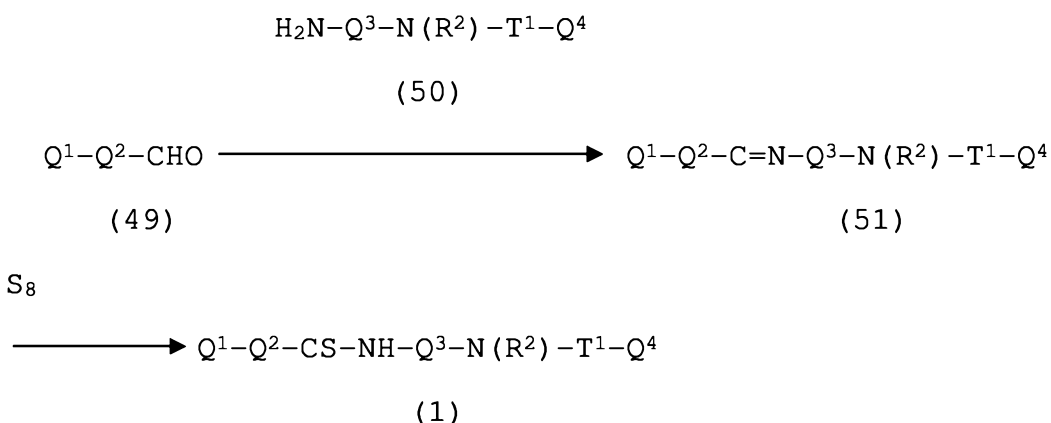
5 Mais especificamente, o composto (9) pode reagir com cloreto de cloro-acetila, na presença de uma base, dando o composto (47). O composto (47) pode ser tratado junto com tiossulfato de sódio em um solvente, dando o derivado tiossulfato de sódio (48). O derivado tiossulfato de sódio
 10 (48) assim obtido pode ser aquecido com uma amina, como por exemplo, $\text{HN(R}')\text{-Q}^4$, dando o composto (1) de acordo com a presente invenção.

Quanto às condições, solvente e similares, para preparar o composto (47) a partir do composto (9), podem ser
 15 aplicadas aquelas usadas comumente na reação de uma amina com cloreto de ácido. Para preparar o composto (48) a partir do composto (47), é necessário somente aquecer o composto (47) junto com tiossulfato de sódio sob refluxo por cerca de 1 hora em um solvente, tal como etanol. Quando o

composto (47) é um sal com ácido clorídrico, ou similares, a reação pode ser realizada na presença de uma base, tal como bicarbonato de sódio. As condições da preparação do composto (48) não estão limitadas àquelas aqui descritas, e a temperatura e os tipos do solvente e da base podem ser mudados adequadamente. As condições para a reação do composto (48) com $\text{HN}(\text{R}')\text{-Q}^4$ são as mesmas que aquelas descritas no Processo de Preparação 19.

Processo de Preparação 21

O composto (1) no qual T^0 é um grupo tiocarbonila (-CS-) pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



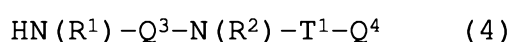
onde Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 e R^2 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo $\text{-SO}_2\text{-}$, -CO- , -CO-NH- , -CS-NH- , -CO-NH-NH- , $\text{-CO-CO-N}(\text{R}')$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, $\text{-CO-CS-N}(\text{R}')$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, $\text{-CS-CS-N}(\text{R}')$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, $\text{-CO-A}^1\text{-N}(\text{R}'')$, onde

A¹ e R" têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, -CO-A²-CO-, onde A² tem o mesmo significado que aquele definido acima, -CO-A³-CO-NH, onde A³ tem o mesmo significado que aquele definido acima, ou -CO-A³-CO-, onde
 5 A³ tem o mesmo significado que aquele definido acima.

Mais especificamente, o composto (49) pode ser submetido à reação de desidratação com a amina (50), na presença de um catalisador ácido, tal como o ácido p-tolueno-sulfônico, dando o composto (51). O composto (51)
 10 pode ser aquecido junto com enxofre em pó em um solvente, tal como um solvente misto de metanol/cloreto de metileno, dando o composto (1) de acordo com a presente invenção. Quanto às condições para preparar o composto (51) a partir do composto (49) e da amina (50), podem ser aplicadas
 15 aquelas usadas comumente na preparação de uma base de Schiff. Especificamente, o aquecimento sob refluxo pode ser conduzido na presença de um catalisador ácido em benzeno ou tolueno, sob condições nas quais a água é removida do sistema da reação, usando, por exemplo, um sifão Dean-Stark.
 20 Pode-se usar também peneira molecular para remover a água do sistema da reação.

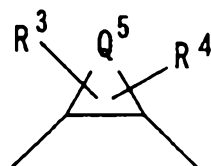
Os intermediários importantes descritos nos Processos de Preparação 1 a 21 dos compostos (1), de acordo com a presente invenção, serão aqui doravante descritos.

25 1) Os compostos descritos nos Processos de Preparação 1, 3 e 11, e representados pela seguinte fórmula genérica (4):



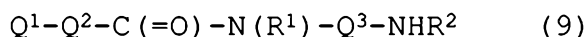
onde R^1 , R^2 , Q^3 e Q^4 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo carbonila, grupo sulfonila ou grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.

Dentre os intermediários supradescritos, são preferidos os compostos nos quais T^1 é um grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$, onde R' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, e os compostos nos quais T^1 na fórmula acima é um grupo carbonila, e Q^3 é o seguinte grupo:



onde R^3 e R^4 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e Q^5 significa um grupo $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{NH}-$, $-\text{SO}-\text{NH}-$ ou $-\text{SO}_2-\text{NH}-$.

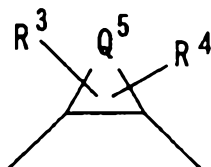
2) Os compostos descritos nos Processos de Preparação 2, 4 e 12, e representados pela seguinte fórmula genérica (9):



onde R^1 , R^2 , Q^1 , Q^2 e Q^3 têm os mesmos significados que

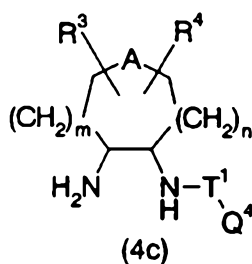
aqueles definidos acima, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.

Dentre os intermediários supradescritos, são preferidos os compostos nos quais Q^3 é o seguinte grupo:



onde R^3 e R^4 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e Q^5 significa um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$.

3) Os compostos (4c) que se seguem, descritos nos Processos de Preparação 7, 11 e 13, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.

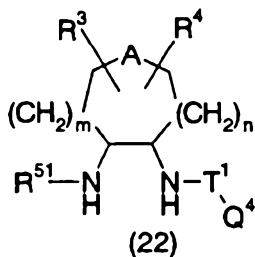


onde Q^4 , R^3 , R^4 , A, m e n têm os mesmos significados que

aqueles definidos acima, e T^1 representa um grupo carbonila, grupo sulfonila ou grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima.

Dentre os intermediários supradescritos, são preferidos os compostos nos quais T^1 na fórmula acima é um grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, e os compostos nos quais T^1 é um grupo carbonila, e "A" é um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{NH}-$, $-\text{SO}-\text{NH}-$ ou $-\text{SO}_2-\text{NH}-$.

4) Os compostos (22) que se seguem, descritos nos Processos de Preparação 8 e 13, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.

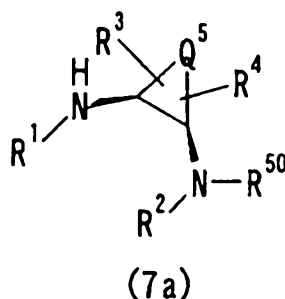


onde Q^4 , R^3 , R^4 , A, m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, T^1 representa um grupo carbonila, grupo sulfonila ou grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, e R^{51} representa um grupo protetor para o grupo amino.

Dentre os intermediários supradescritos, são preferidos os compostos nos quais T^1 na fórmula acima é um

grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -, onde R' tem o mesmo significado que aquele definido acima, e os compostos nos quais T^1 é um grupo carbonila, e "A" é um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{NH}-$,
 5 $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{NH}-$, $-\text{SO}-\text{NH}-$ ou $-\text{SO}_2-\text{NH}-$.

5) Os compostos (7a) opticamente ativos que se seguem, descritos no Processo de Preparação 6, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.

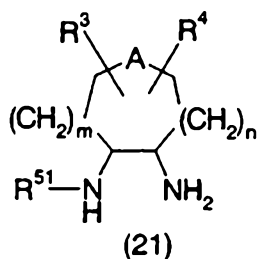


10 onde Q^5 , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{50} representa um grupo protetor para o grupo amino.

Dentre os intermediários supradescritos, são preferidos os compostos nos quais Q^5 na fórmula acima é um
 15 grupo $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{NH}-$, $-\text{SO}-\text{NH}-$ ou $-\text{SO}_2-\text{NH}-$.

20 6) Os compostos (21) que se seguem, descritos no Processo de Preparação 8, são importantes como

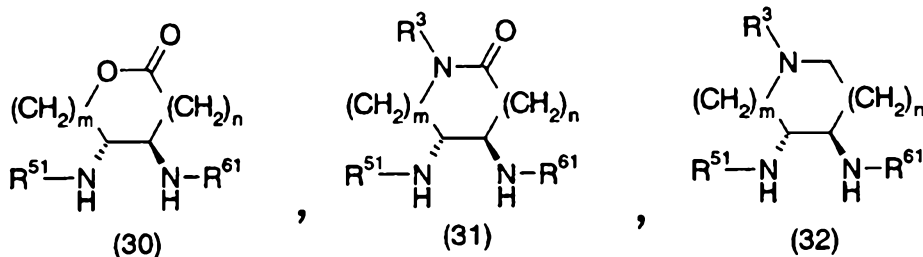
intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.



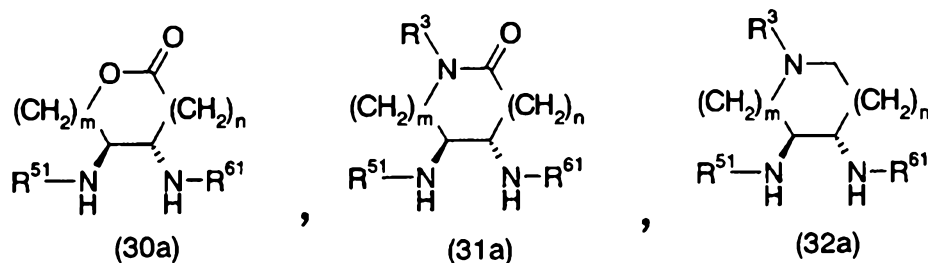
onde R^3 , R^4 , A, m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{51} representa um grupo protetor para o grupo amino.

Dentre os intermediários supradescritos, são preferidos os compostos nos quais "A" na fórmula acima é um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, -SO-, -SO₂-, -NH-, -O-NH-, -NH-NH-, -S-NH-, -SO-NH- ou -SO₂-NH.

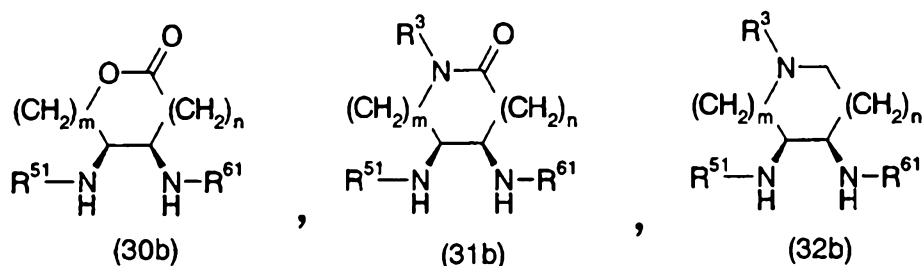
7) Os compostos que se seguem, descritos no Processo de Preparação 10, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção. Mais especificamente, os seguintes compostos da forma trans (30), (31) e (32) opticamente ativos:



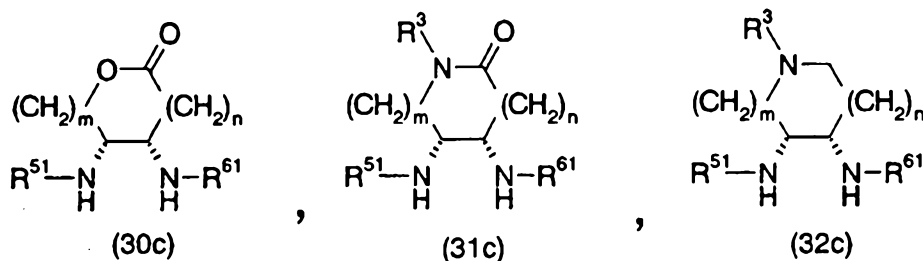
onde R^3 , m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{51} e R^{61} representam grupos protetores para o grupo amino, os enantiômeros (30a), (31a) e (32a) dos compostos acima, preparados de uma maneira similar:



5 onde R^3 , m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{51} e R^{61} representam grupos protetores para o grupo amino, os compostos da forma cis (30b), (31b) e (32b):



10 onde R^3 , m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R^{51} e R^{61} representam grupos protetores para o grupo amino, e os enantiômeros (30c), (31c) e (32c):



onde R³, m e n têm os mesmos significados que aqueles definidos acima, e R⁵¹ e R⁶¹ representam grupos protetores para o grupo amino, são importantes como intermediários para preparar os compostos (1) de acordo com a presente invenção.

5 Os derivados diamínicos, de acordo com a presente invenção, apresentam intensos efeitos inibitórios sobre o fator X de coagulação sanguínea ativado, e assim sendo, são úteis em medicamentos para mamíferos, inclusive humanos, como anticoagulantes, agentes para prevenir e/ou tratar

10 trombose ou embolia, agentes para prevenir e/ou tratar doenças trombóticas, e agentes para prevenir e/ou tratar infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina do peito, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose venosa profunda, síndrome da coagulação

15 intravascular disseminada, formação de trombos após substituição de válvula ou articulação, formação de trombos e reoclusão após angioplastia, síndrome da reação inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da doença de múltiplos órgãos (MODS), formação de trombos durante a

20 circulação extracorpórea, ou coagulação sanguínea após coleta de sangue.

Quando um composto de acordo com a presente

invenção é usado como um medicamento para o corpo humano, a dose fica dentro de uma faixa entre 1 mg e 1 g, de preferência 10 a 300 mg, por dia, para um adulto. A dose para animais varia de acordo com o objetivo (tratamento ou
5 prevenção) da administração, tipo e porte do animal a ser tratado, tipo de contágio, e da condição da doença a ser atacada. Entretanto, genericamente, ela fica dentro de uma faixa entre 0,1 e 200 mg, de preferência 0,5 a 100 mg por quilograma de peso ao dia. Entrementes, a administração
10 pode ser uma vez ao dia, ou pode ser dividida em 2 a 4 vezes ao dia. A dose diária pode exceder a faixa acima, caso necessário.

As composições medicinais que compreendem o composto de acordo com a presente invenção podem ser
15 preparadas selecionando uma forma de preparação apropriada de acordo com um método de preparação para a forma de preparação usada. Como exemplos das formas de preparação das composições medicinais que compreendem o composto de acordo com a presente invenção como um componente principal,
20 podem ser mencionados comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, soluções, xaropes, elixires, suspensões oleosas ou aquosas, ou similares, para preparações orais.

No caso de uma injeção, pode-se usar um estabilizador, um conservante e um auxiliar de dissolução,
25 em uma preparação. Uma solução que pode conter esses auxiliares em alguns casos pode ser disponibilizada também como uma forma sólida para preparar antes do uso, embalando a solução em um recipiente e depois secando a solução por

liofilização, ou maneira similar. Uma dose ou doses da injeção podem estar contidas também dentro de um recipiente.

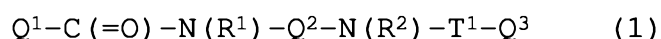
Como exemplos das formas de preparação para aplicação externa, podem ser mencionadas soluções, suspensões, emulsões, pomadas, géis, cremes, loções, atomizadores, emplastros ou similares.

Uma preparação sólida pode conter aditivos de uso farmacêutico além do composto da presente invenção. Por exemplo, cargas, extensores, ligantes, desintegradores, aceleradores de dissolução, agentes umectantes, etc., podem ser selecionados adequadamente e misturados, dando uma preparação.

Como exemplos de formas de preparação de uma preparação líquida, podem ser mencionadas soluções, suspensões, emulsões, e similares. Elas podem conter um agente de suspensão, um emulsificante e/ou similares, em alguns casos.

Os compostos da presente invenção serão descritos detalhadamente abaixo nos itens (A) até (E).

(A): Um composto representado pela fórmula genérica (1):



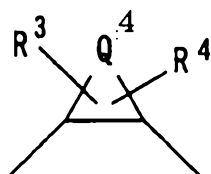
onde

R^1 e R^2 representam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado,

com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q² representa o seguinte grupo:



onde Q⁴ significa um grupo alquileno com 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquenileno com 2 a 8 átomos de carbono, ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH$, e os números 1 e 2 indicam posições; e

R³ e R⁴ são substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de nitrogênio ou átomo(s) de enxofre de um anel que compreende Q⁴ e são, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um átomo de halogênio, um grupo halo-alquila, um grupo ciano, grupo ciano-alquila, grupo amino, grupo amino-alquila, grupo N-alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode

ser substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino,
 grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-
 alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo
 carbóxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-
 5 carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo
 carbóxi-alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo
 alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-
 alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo
 alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um
 10 substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-
 carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-
 alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-
 carbamoil-alquila, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-
 alquil-N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-
 15 alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo
 carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos
 alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-
 alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros que
 pode ser substituído, grupo carbamoil-alquila, grupo N-
 20 alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no
 grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode
 ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo
 carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoilóxi-alquila,
 grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-
 25 alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser
 substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a
 6 membros, que pode ser substituído, grupo arila, grupo
 aralquila, grupo heteroarila, grupo heteroaril-alquila,

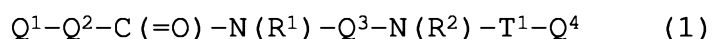
grupo alquil-sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino,
 grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-
 amino-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo
 aril-sulfonil-amino-carbonila, grupo alquil-sulfonil-amino-
 5 carbonil-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-
 alquila, grupo oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi,
 grupo carbóxi-alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-
 alquila, grupo aril-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-
 sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-
 10 carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo
 hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo
 carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo
 acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila,
 grupo alcóxi-alquil-sulfonila, grupo sulfonila heterocíclico
 15 com 3 a 6 membros, que pode ser susbtituído, grupo N-alquil-
 amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-
 dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s)
 grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-
 sulfonila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s)
 20 alquila, grupo alquil-sulfonil-acila, ou similares, ou R³ e
 R⁴ juntos denotam um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de
 carbono, um grupo alquenileno com 2 a 5 átomos de carbono,
 um grupo alquilenodioxi com 1 a 5 átomos de carbono, ou um
 grupo carbonildioxi;
 25 Q³ representa um grupo arila que pode ser
 substituído, um grupo aril-alquenila que pode ser
 susbtituído, um grupo aril-alquinila que pode ser
 substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído,

um grupo heteroaril-alquenila que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído; e

T^1 representa um grupo carbonila ou um grupo sulfonila;

um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido.

B) Um composto representado pela fórmula genérica (1):



onde

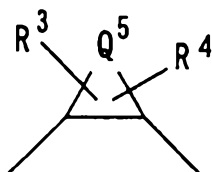
R^1 e R^2 representam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q^2 representa uma ligação simples, um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto

bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

5 Q^3 representa o seguinte grupo:



onde Q^5 significa um grupo alquilenos com 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 8 átomos de carbono, ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$; e

R^3 e R^4 são substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de nitrogênio ou átomo(s) de enxofre de um 15 anel que compreende Q^5 e são, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila, um grupo alquênica, um grupo alquínica, um átomo de halogênio, um grupo halo-alquila, um grupo ciano, grupo ciano-alquila, grupo amino, grupo amino-alquila, grupo N- 20 alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-

alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo carbóxi-alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros que pode ser substituído, grupo carbamoil-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo arila, grupo aralquila, grupo heteroarila, grupo heteroaril-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-

amino-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi, grupo carbóxi-alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-alquil-sulfonila, grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser susbtituído, grupo N-alquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-acila, ou similares, ou R³ e R⁴ juntos denotam um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxi com 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildioxi;

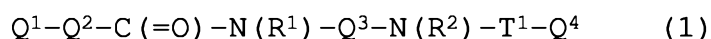
Q⁴ representa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo aril-alqueno que pode ser substituído, um grupo aril-alqueno que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroaril-alqueno que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido,

saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído; e

T¹ representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, ou um grupo -C(=O)-C(=O)-NR'-, onde R' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi;

um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido.

C) Um composto representado pela fórmula genérica
 10 (1):



onde

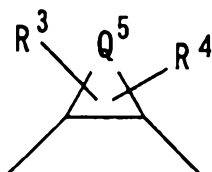
R¹ e R² representam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila
 15 ou um grupo alcóxi;

Q¹ representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo
 20 hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q² representa uma ligação simples, um grupo
 25 hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto

bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

5 Q^3 representa o seguinte grupo:



onde Q^5 significa um grupo alquilenos com 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 8 átomos de carbono, ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$; e

R^3 e R^4 são substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de nitrogênio ou um átomo de enxofre de um 15 anel que compreende Q^5 e são, independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila, um grupo alquênica, um grupo alquênica, um átomo de halogênio, um grupo halo-alquila, um grupo ciano, grupo ciano-alquila, grupo amino, grupo amino-alquila, grupo N- 20 alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-

alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo carbóxi-alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila, grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila heterocíclico com 3 a 6 membros que pode ser substituído, grupo carbamoil-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo carbamoilóxi-alquila, grupo N-alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo arila, grupo aralquila, grupo heteroarila, grupo heteroaril-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-

amino-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi, grupo carbóxi-alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-alquil-sulfonila, grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser susbtituído, grupo N-alquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-acila, ou similares, ou R³ e R⁴ juntos denotam um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxi com 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildioxi;

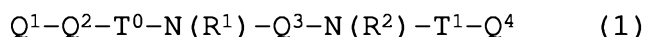
Q⁴ representa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo aril-alquenila que pode ser susbtituído, um grupo aril-alquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroaril-alquenila que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido,

saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído; e

T¹ representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, grupo -C(=O)-C(=O)-NR'-, onde R' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo -C(=O)-A¹-N(R'')-, onde A¹ denota um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, e R'' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo -C(=O)-NH-, grupo -C(=S)-NH-, grupo -C(=O)-NH-NH-, grupo -C(=O)-A²-C(=O)-, onde A² significa uma ligação simples ou um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo -C(=O)-A³-C(=O)-NH-, onde A³ denota um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono;

um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido.

D) Um composto representado pela fórmula genérica (1):



onde

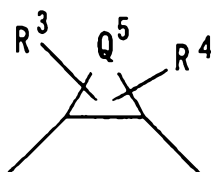
R¹ e R² representam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q¹ representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou

insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

5 Q^2 representa uma ligação simples, um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou
10 insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q^3 representa o seguinte grupo:



onde Q^5 significa um grupo alquilenos com 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 8 átomos de carbono,
15 ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$,
20 $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$, e R^3 e R^4 são substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de nitrogênio ou um átomo de enxofre de um anel que compreende Q^5 e são, um independentemente do outro, um átomo de

hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila, um grupo
 alquenila, um grupo alquinila, um átomo de halogênio, um
 grupo halo-alquila, um grupo ciano, grupo ciano-alquila,
 grupo amino, grupo amino-alquila, grupo N-alquil-amino-
 5 alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila,
 grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser
 substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino, grupo
 acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila,
 grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-
 10 alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-
 alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo carbóxi-
 alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-
 carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-
 carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila,
 15 grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um substituinte
 no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo
 N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-
 carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila,
 grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-
 20 carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-
 alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode
 ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-
 sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila
 heterocíclico com 3 a 6 membros que pode ser substituído,
 25 grupo carbamoil-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila
 que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-
 dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte
 no(s) grupo(s) alquila, grupo carbamoilóxi-alquila, grupo N-

alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído,

5 grupo arila, grupo aralquila, grupo heteroarila, grupo heteroaril-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino, grupo alquil-sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-alquila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonila, grupo

10 alquil-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi, grupo carbóxi-alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo carbóxi-alquil-sulfonila,

15 grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-alquil-sulfonila,

20 grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo N-alquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila que pode ter um

25 substituinte no(s) grupo(s) alquila ou grupo alquil-sulfonil-acila, ou R³ e R⁴ juntos denotam um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxo com 1 a 5 átomos

de carbono, ou um grupo carbonildioxi;

Q⁴ representa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo aril-alquenila que pode ser substituído, um grupo aril-alquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroaril-alquenila que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

T⁰ representa um grupo carbonila ou tiocarbonila;
e

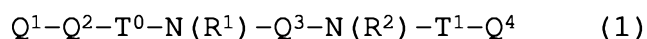
T¹ representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, grupo $-C(=O)-C(=O)-NR'$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -, onde R' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-A^1-N(R'')$ -, onde A¹ denota um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, e R'' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-NH-$, grupo $-C(=S)-NH-$, grupo $-C(=O)-NH-NH-$, grupo $-C(=O)-A^2-C(=O)-$, onde A² significa uma ligação simples ou um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$, onde A³ denota um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, grupo $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, onde R^a significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou grupo alcanoíla, e R^b denota um átomo de hidrogênio, um grupo

hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-N=N-$, grupo $-C(=S)-N=N-$, ou um grupo tiocarbonila;

um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido.

E) Um composto representado pela fórmula genérica

5 (1):



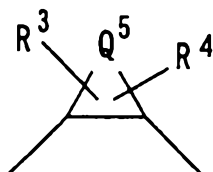
onde

R^1 e R^2 representam, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila
10 ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo
15 hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q^2 representa uma ligação simples, um grupo
20 hidrocarboneto cíclico bivalente, saturado ou insaturado, com 5 ou 6 membros, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico bivalente saturado ou insaturado, com 5 a 7 membros, que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou
25 insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, bivalente, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q^3 representa o seguinte grupo:



onde Q⁵ significa um grupo alquilenos com 1 a 8 átomos de carbono, um grupo alquilenos com 2 a 8 átomos de carbono, ou um grupo $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$, onde m e n são, um independentemente do outro, 0 ou um número inteiro entre 1 e 3, e "A" significa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-O-NH-$, $-NH-NH-$, $-S-NH-$, $-SO-NH-$ ou $-SO_2-NH-$, e R³ e R⁴ são substituintes no(s) átomo(s) de carbono, átomo(s) de nitrogênio ou um átomo de enxofre de um anel que compreende Q⁵ e são, um independentemente do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, um grupo alquila, um grupo alquênica, um grupo alquênica, um átomo de halogênio, um grupo halo-alquila, um grupo ciano, grupo ciano-alquila, grupo amino, grupo amino-alquila, grupo N-alquil-amino-alquila, grupo N,N-dialquil-amino-alquila, grupo acila, grupo acil-alquila, grupo acil-amino que pode ser substituído, grupo alcóxi-imino, grupo hidróxi-imino, grupo acil-amino-alquila, grupo alcóxi, grupo alcóxi-alquila, grupo hidróxi-alquila, grupo carboxila, grupo carbóxi-alquila, grupo alcóxi-carbonila, grupo alcóxi-carbonil-alquila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-amino, grupo carbóxi-alquil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino, grupo alcóxi-carbonil-amino-alquila, grupo carbamoíla, grupo N-alquil-carbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila,

grupo N,N-dialquil-carbamoíla que pode ter um substituinte
 no(s) grupo(s) alquila, grupo N-alquenil-carbamoíla, grupo
 N-alquenil-carbamoil-alquila, grupo N-alquenil-N-alquil-
 carbamoíla, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoil-alquila,
 5 grupo N-alcóxi-carbamoíla, grupo N-alquil-N-alcóxi-
 carbamoíla, grupo N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo N-
 alquil-N-alcóxi-carbamoil-alquila, grupo carbazoíla que pode
 ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, grupo alquil-
 sulfonila, grupo alquil-sulfonil-alquila, grupo carbonila
 10 heterocíclico com 3 a 6 membros que pode ser substituído,
 grupo carbamoil-alquila, grupo N-alquil-carbamoil-alquila
 que pode ter um substituinte no grupo alquila, grupo N,N-
 dialquil-carbamoil-alquila que pode ter um substituinte
 no(s) grupo(s) alquila, grupo carbamoilóxi-alquila, grupo N-
 15 alquil-carbamoilóxi-alquila, grupo N,N-dialquil-
 carbamoilóxi-alquila, grupo carbonil-alquila heterocíclico
 com 3 a 6 membros, que pode ser substituído, grupo
 carbonilóxi-alquila heterocíclico com 3 a 6 membros, que
 pode ser substituído, grupo arila, grupo aralquila, grupo
 20 heteroarila, grupo heteroaril-alquila, grupo alquil-
 sulfonil-amino, grupo aril-sulfonil-amino, grupo alquil-
 sulfonil-amino-alquila, grupo aril-sulfonil-amino-alquila,
 grupo alquil-sulfonil-amino-carbonila, grupo aril-sulfonil-
 amino-carbonila, grupo alquil-sulfonil-amino-carbonil-
 25 alquila, grupo aril-sulfonil-amino-carbonil-alquila, grupo
 oxo, grupo carbamoilóxi, grupo aralquilóxi, grupo carbóxi-
 alquilóxi, grupo acilóxi, grupo acilóxi-alquila, grupo aril-
 sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-alquil-sulfonila, grupo

carbóxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-carbonil-acila, grupo alcóxi-alquilóxi-carbonila, grupo hidróxi-acila, grupo alcóxi-acila, grupo halo-acila, grupo carbóxi-acila, grupo amino-acila, grupo acilóxi-acila, grupo acilóxi-alquil-sulfonila, grupo hidróxi-alquil-sulfonila, grupo alcóxi-alquil-sulfonila, grupo sulfonila heterocíclico com 3 a 6 membros, que pode ser susbtituído, grupo N-alquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-amino-acila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-acila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo N,N-dialquil-carbamoil-alquil-sulfonila que pode ter um substituinte no(s) grupo(s) alquila, grupo alquil-sulfonil-acila, grupo amino-carbotioíla, grupo N-alquil-amino-carbotioíla, grupo N,N-dialquil-amino-carbotioíla ou um grupo alcóxi-alquil-(tiocarbonila), ou R³ e R⁴ juntos denotam um grupo alquilenos com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquenileno com 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxi com 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildioxi;

Q⁴ representa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo aril-alquenila que pode ser substituído, um grupo aril-alquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroaril-alquenila que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

T⁰ representa um grupo carbonila ou tiocarbonila;

e

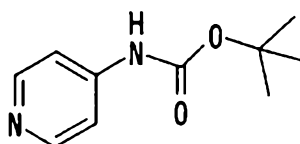
T¹ representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, grupo $-C(=O)-C(=O)-NR'$ -, grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -, onde
 5 R' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-A^1-N(R'')$ -, onde A¹ denota um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído, e R'' significa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou um grupo
 10 alcóxi, grupo $-C(=O)-NH-$, grupo $-C(=S)-NH-$, grupo $-C(=O)-NH-NH-$, grupo $-C(=O)-A^2-C(=O)-$, onde A² significa uma ligação simples ou um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$, onde A³ denota um grupo alquileno com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo $-C(=O)-$
 15 $C(=NOR^a)-N(R^b)-$, grupo $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, onde R^a significa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou grupo alcanoíla, e R^b denota um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, grupo alquila ou grupo alcóxi, grupo $-C(=O)-N=N-$, grupo $-C(=S)-N=N-$, ou um grupo tiocarbonila;
 20 um seu sal, um seu solvato, ou um seu N-óxido.

EXEMPLOS

Entretanto, a presente invenção não está limitada a estes exemplos.

Exemplo Referencial 1

25 Piridin-4-il-carbamato de t-butila:



Dissolveu-se 4-amino-piridina (10 g) em tetraidrofurano (500 ml), adicionou-se dicarbonato de di-t-butila (25,5 g) à solução, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. A mistura da reação

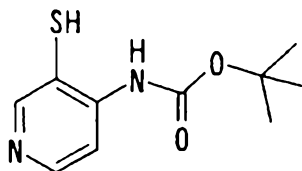
5 resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e os sólidos depositados foram lavados com hexano, para obter o composto do título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, s), 6,86 (1H, br. s), 7,30 (2H, DD, J=1,5, 4,9 Hz), 8,44 (2H, DD, J=1,5, 4,9 Hz).

10 MS (FAB) m/z: 195 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 2

3-sulfanil-piridin-4-il-carbamato de t-butila



O composto obtido no Exemplo Referencial 1 (61,6 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (2.000 ml), e a solução

15 foi agitada a -78 oC por 10 min. Uma solução de n-butil-lítio em hexano (1,59 mol/1.500 ml) foi adicionada em gotas à solução, e a mistura foi agitada por 10 min e depois por 2 h sob resfriamento com gelo. Depois que a mistura da reação foi resfriada até -78 oC, adicionou-se enxofre em pó (12,2

20 g), e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. Adicionou-se água (1.000 ml) à mistura da reação, para separar uma camada aquosa. Depois de adicionar ácido clorídrico 3 N à camada aquosa, para

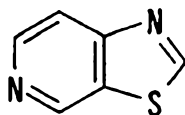
ajustar o pH da camada aquosa para 3 a 4, adicionou-se cloreto de metileno para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

5 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 50:1), para obter o composto do título (33,2 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,52 (9H, s), 7,89 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,99 (1H, d, J=6,4 Hz), 8,20 (1H, s), 9,91 (1H, br. s), .

10 MS (FAB) m/z: 227 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 3
tiazolo[5,4-c]-piridina:



O composto obtido no Exemplo Referencial 2 (33,2 g) foi dissolvido em ácido fórmico (250 ml), e a solução foi aquecida sob refluxo por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se ao resíduo uma solução aquosa 5 N de hidróxido de potássio (100 ml) e dietil-éter, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 25:1), para obter o composto do título (9,03 g).

15

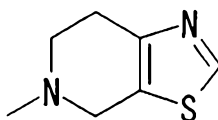
20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,05 (1H, d, J=5,4Hz), 8,70 (1H, d, J=5,4Hz), 9,23 (1H, s), 9,34 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 137 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 4

5 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridina:



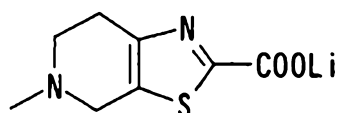
O composto obtido no Exemplo Referencial 3 (1,61 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (50 ml), e adicionou-se à solução iodeto de metila (1,50 ml), a mistura da reação foi agitada a 80 °C por 4 h. A mistura da reação
10 foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (100 ml), adicionou-se boro-hidreto de sódio (1,53 g), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se ao resíduo
15 uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio e dietil-éter, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de
20 coluna em sílica-gel (cloro de metileno:metanol 25:1), para obter o composto do título (1,28 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=5,9Hz), 2,98 (2H, t, J=5,9Hz), 3,70 (2H, s), 8,63 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 155 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 5

5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxilato de lítio:



O composto obtido no Exemplo Referencial 4 (6,43 g) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (200 ml), adicionou-se à solução n-butil-lítio (solução 1,47 N em hexano, 34,0 ml) em gotas a -78 °C, e a mistura resultante foi agitada por 40 min. Depois de borbulhar dióxido de carbono gasoso para dentro da mistura da reação a -78 °C por 1 h, a mistura da reação foi aquecida até a temperatura ambiente e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (9,42 g).

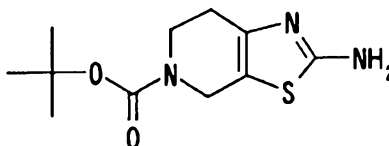
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 2,64-2,77 (4H, m), 3,54 (2H, s).

MS (FAB) m/z: 199 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 6

2-amino-6,7-diidrotiazolo[5,4-c]-piridino-5[4H]-carboxilato
de t-butila:



Dissolveu-se 1-t-butóxi-carbonil-4-piperidona (40,0 g) em ciclo-hexano (80 ml), e adicionou-se à solução o

ácido p-tolueno-sulfônico monoidratado (191 g) e pirrolidina (17,6 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h, enquanto se removia a água usando um sifão Dean-Stark. Depois que a mistura da reação foi concentrada sob pressão

5 reduzida, o resíduo foi dissolvido em metanol (60 ml), e adicionou-se enxofre em pó (6,42 g). Uma solução de cianamida (8,44 g) em metanol (10 ml) foi adicionada lentamente em gotas à solução sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. Os

10 materiais sólidos precipitados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (31,0 g).

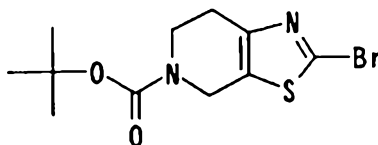
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41 (9H, s), 2,44 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,57 (2H, t, J=5,6 Hz), 4,29 (2H, s), 6,79 (2H, s).

MS (EI) m/z: 255 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 7

2-bromo-6,7-diidrotiazolo[5,4-c]-piridino-5[4H]-carboxilato
de t-butila:



Brometo de cobre (II) (1,05 g) foi colocado em suspensão em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e adicionou-se

20 nitrito de t-butila (0,696 ml) e o composto obtido no Exemplo Referencial 6 (1,00 g) sob resfriamento com gelo, a mistura foi aquecida e agitada a 40 °C por 30 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o

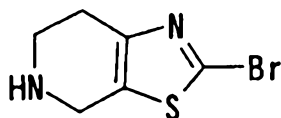
resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:5), para obter o composto do título (568 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,85 (2H, br.s), 3,72 (2H, br.s),
5 4,56 (2H, br.s).

MS (FAB) m/z: 319 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 8

triflúor-acetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridina:



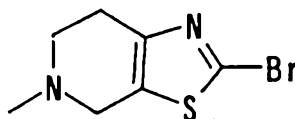
10 O composto obtido no Exemplo Referencial 7 (890 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (2 ml), e adicionou-se à solução o ácido triflúor-acético (15 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 segundos. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e
15 adicinou-se dietil-éter ao resíduo. Os materiais sólidos precipitados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (867 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,98 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J=6,1 Hz),
4,35 (2H, s), 9,53 (2H, br.s).

20 MS (FAB) m/z: 219 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 9

2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridina:



O composto obtido no Exemplo Referencial 8 (422 mg) foi colocado em suspensão em cloreto de metileno (10 ml), e adicionou-se trietil-amina (0,356 ml) para se obter uma solução. Adicionou-se sucessivamente uma solução aquosa (solução a 35%, 0,202 ml) de formaldeído e triacetóxi-boro-hidreto de sódio (428 mg) à solução, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se uma solução aquosa saturada (100 ml) de bicarbonato de sódio, cloreto de metileno (100 ml) e uma solução aquosa 3 N (3 ml) de hidróxido de sódio, à mistura da reação, para conduzir uma separação de líquidos. Depois que uma camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter o composto do título (286 mg).

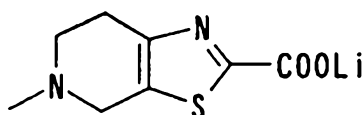
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,49 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,58 (2H, t, J=1,8 Hz).

MS (FAB) m/z: 233 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 10

5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxilato de lítio:

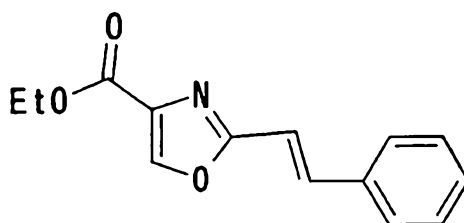


O composto obtido no Exemplo Referencial 9 (531 mg) foi diddolvido em dietil-éter absoluto (20 ml), adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,54 N em hexano, 1,63 ml) em gotas a -78 oC, e a mistura foi agitada por 30 min sob resfriamento com gelo. Depois de passar dióxido de carbono por dentro da mistura da reação a -78 oC por 10 min, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (523 mg).

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,37(3H,s), 2,64-2,85(4H,m), 3,54(2H,s).

Exemplo Referencial 11

2-[(E)-2-fenil-etênil]-oxazolo-4-carboxilato de etila:



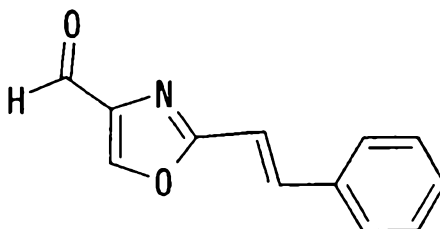
A síntese foi conduzida de acordo com o relatório de Panek et al., J. Org. Chem. 61:6496, 1996. Bicarbonato de sódio (22,8 g) e bromo-pirivato de etila (10,5 ml) foram adicionados a uma solução de cinamida (10,0 g) em tetraidrofurano (250 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 48 h. A mistura da reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, filtrada através de Celite, e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter um resíduo. Adicionou-se anidrido trifluór-acético (30 ml) a uma solução deste resíduo em

tetraidrofurano (30 ml) a 0 °C, e a mistura foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente. Depois de agitar a mistura por 63 h, adicionou-se uma solução aquosa saturada (500 ml) de bicarbonato de sódio e acetato de etila (150 ml) à mistura da reação, e uma camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (150 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 ml), secadas sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de hexano:acetato de etila 5:1 → 3:1), para obter o composto do título (10,9 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J=7,0 Hz), 6,96 (1H, d, J=1,6, 6 Hz), 7,30-7,40 (3H, m), 7,53 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=16,6 Hz), 8,20 (1H, s).

Exemplo Referencial 12

2-[(E)-2-fenil-etên timeril]-oxazolo-4-carbaldeído:



Adicionou-se hidreto de diisobutil-alumínio (solução 1,0 N em hexano, 66 ml) em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 11 (8,57 g) em cloreto de metileno (80 ml) a -78 °C. Depois de 15 min, adicionou-se metanol (11 ml) em gotas, e a mistura foi

aquecida até a temperatura ambiente por 1 h. A mistura da reação foi filtrada através de Celite, e a substância pastosa resultante foi dissolvida em acetato de etila (200 ml), e adicionou-se uma solução aquosa saturada (200 ml) de cloreto de amônio, e uma camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi então extraída com cloreto de metileno (2 x 100 ml). As camadas orgânicas resultantes foram coletadas e lavadas com uma solução aquosa saturada (100 ml) de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 ml), combinadas com o filtrado obtido pela filtração através de Celite, e depois secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de hexano:acetato de etila 5:1 → cloreto de metileno:metanol 10:1), para obter o composto do título (5,86 g).

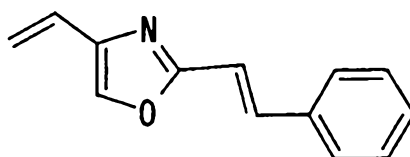
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6,96 (1H, d, J=16,6 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,56 (2H, d, J=6,4 Hz), 7,67 (1H, d, J=16,6 Hz), 8,26 (1H, s), 9,98 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 200 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 13

2-[(E)-2-fenil-etênil]-4-vinil-oxazol:



Adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,54 N em hexano, 14,2 ml) em gotas a uma solução de brometo de metil-

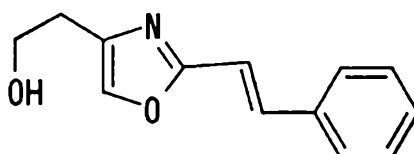
trifenil-fosfônio (8,16 g) em tetraidrofurano (80 ml) a 0 oC, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura da reação foi resfriada novamente até 0 oC, adicionou-se uma solução do composto obtido no Exemplo 5 Referencial 12 (3,64 g) em tetraidrofurano (20 ml), e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de agitar por 2 h, adicionou-se água (200 ml) e acetato de etila (100 ml), e uma camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (50 ml). Depois que as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 ml) e secadas sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1 → 3:1), para obter o composto do título (2,84 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 5,33 (1H, dd, J=1,5, 10,7 Hz), 5,98 (1H, dd, J=1,5, 17,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J=10,7, 17,6 Hz), 6,95 (1H, d, J=16,6 Hz), 7,31-7,42 (3H, m), 7,49-7,56 (4H, m).

MS (FAB) m/z: 198 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 14

2-{2-[(E)-2-fenil-etênol]-oxazol-4-il}-etanol:



Adicionou-se 9-borabicyclo[3.3.1]-nonano (solução

0,5 N em tetraidrofurano, 158 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 13 (13,0 g) em tetraidrofurano (500 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. Adicionou-se sucessivamente água (10 ml), uma solução
 5 aquosa 3 N (80 ml) de hidróxido de sódio e solução aquosa de peróxido de hidrogênio (80 ml), em gotas, à mistura da reação a 0 °C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 h. Depois de adicionar água (600 ml) e acetato de etila (200 ml) à mistura da reação resultante,
 10 para separar uma camada aquosa, a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (200 ml). Depois que as camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 ml) e secadas sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por
 15 destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1 → somente acetato de etila), para obter o composto do título (14,1 g).

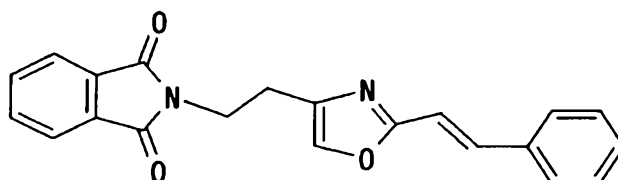
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,09 (1H, br.s), 2,80 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,90-
 20 3,97 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=16,6 Hz), 7,30-7,42 (4H, m), 7,43-7,56 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 216 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 15

2-(2-{2-[(E)-2-fenil-etnil]-oxazol-4-il}-etil)

25 -1H-isoindol-1,3(2H)-diona:

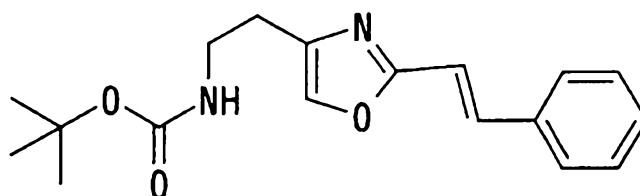


Adicionou-se ftalimida (200 mg), trifenilfosfina (357 mg) e azodicarboxilato de dietila (0,214 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 14 (292 mg) em tetraidrofurano (15 ml) à temperatura ambiente, e a
 5 mistura foi agitada por 4 h. O solvente da mistura da reação foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (447 mg).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,98 (2H,t,J=7,2Hz), 4,03 (2H,t,J=7,2Hz), 6,88 (1H,d,J=16,6Hz), 7,28-7,45 (5H,m), 7,48 (2H,d,J=7,3Hz), 7,71 (2H,dd,J=2,9, 5,4Hz), 7,84 (2H,dd,J=2,9, 5,4Hz),
 MS (FAB) m/z: 345 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 16

15 2-(2-[(E)-2-fenil-etenil]-oxazol-4-il)-etil-
carbamato de t-butila:



Depois de adicionar hidrazina monohidratada (1,50 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 15 (6,40 g) em etanol (150 ml) à temperatura ambiente e
 20 agitar a mistura por 1 h, adicionou-se novamente hidrazina monohidratada (0,500 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 2 h. Adicionou-se cloreto de metileno (150

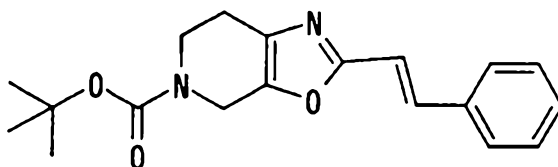
ml), uma solução aquosa saturada (150 ml) de bicarbonato de sódio e dicarbonato de di-t-butila (13,4 g), à mistura da reação à temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 min, uma camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (50 ml). As camadas orgânicas resultantes foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1 → 1:1), para obter o composto do título (5,06 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,75 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,46 (2H, dt, J=5,9, 6,6 Hz), 4,92 (1H, br. s), 6,91 (1H, d, J=16,6 Hz), 7,29-7,45 (4H, m), 7,48 (1H, d, J=16,6 Hz), 7,52 (2H, d, J=7,3 Hz).

MS (FAB) m/z: 315 (M+H)⁺, 259 (M-isobuteno+H)⁺, 315 (M-Boc+H)⁺.

Exemplo Referencial 17

2-[(E)-2-fenil-etênil]-6,7-diidrooxazolo[5,4-c]-piridino-5(4H)-carboxilato de t-butila:



Adicionou-se p-formaldeído (54,5 mg) e ácido p-tolueno-sulfônico (7,2 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 16 (190 mg) em tolueno (15 ml) à temperatura ambiente. Depois de aquecer sob refluxo por 1 h, a mistura da reação foi deixada resfriar, e adicionou-se

acetato de etila (15 ml) e uma solução aquosa saturada (15 ml) de bicarbonato de sódio à mistura da reação, para separar uma camada aquosa. Depois de extrair a camada aquosa com acetato de etila (10 ml), as camadas orgânicas
 5 resultantes foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1 → 2:1), para obter o composto do título (153 mg).

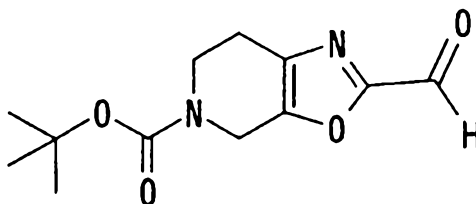
10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,67 (2H, br.s), 3,73 (2H, br.s), 4,55 (2H, s), 6,90 (1H, d, J=16,1 Hz), 7,29-7,42 (3H, m), 7,46 (1H, d, J=16,1 Hz), 7,52 (2H, d, J=7,3 Hz).

MS (FAB) m/z: 327 (M+H)⁺, 271 (M-isobuteno+H)⁺, 227 (M-Boc-H)⁺.

15

Exemplo Referencial 18

2-formil-6,7-diidrooxazolo[5,4-c]-piridino-5(4H)-carboxilato de t-butila:



Adicionou-se acetona (8,0 ml), água (4,0 ml), N-óxido de N-metil-morfolina (577 mg) e uma solução aquosa
 20 0,039 M (3,20 ml) de tetróxido de ósmio a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 17 (803 mg) em tetraidrofurano (16 ml) à temperatura ambiente, e a mistura

foi agitada por toda a noite. Adicionou-se acetato de etila (50 ml) e uma solução aquosa a 10% (50 ml) de tiossulfato de sódio à mistura da reação, para separar uma camada aquosa. A camada aquosa foi então extraída com acetato de etila (30 ml). Depois de combinar as camadas orgânicas resultantes e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se metanol (8,0 ml), água (8,0 ml) e m-periodato de sódio (790 mg) a uma solução do resíduo em tetraidrofurano (16 ml). Depois de agitar por 3 h, adicionou-se acetato de etila (30 ml) e água (50 ml) à mistura da reação, para separar uma camada aquosa. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 ml). Depois de combinar as camadas orgânicas resultantes, lavar uma uma solução saturada (50 ml) de bicarbonato de sódio e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1 → 2:1), para obter o composto do título (234 mg). Como este aldeído era instável, ele foi usado imediatamente na próxima reação.

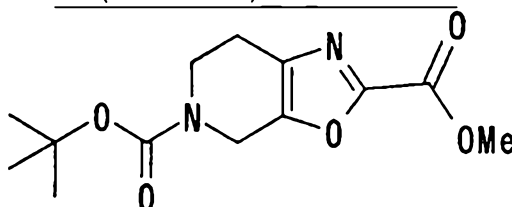
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,49(9H,s), 2,77(2H,br.s), 3,77(2H,br.s), 4,62(2H,s), 9,70(1H,s).

Exemplo Referencial 19

6,7-diidrooxazolo[5,4-c]-piridino-2,5(4H)-dicarboxilato de

25

5-(t-butil)-2-metila:

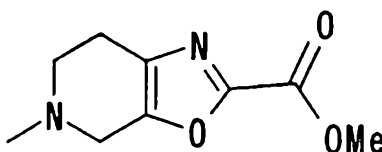


Adicionou-se cianeto de sódio (220 mg) e dióxido de manganês (780 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 18 (225 mg) em metanol (9,0 ml) à temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 min, a
 5 mistura da reação foi filtrada através de Celite com acetato de etila. O filtrado foi lavado com água (50 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml), e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 10 por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:2 → 1:1), para obter o composto do título (120 mg).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,49(9H,s), 2,73(2H,br.s), 3,74(2H,br.s), 4,01(3H,s), 4,59(2H,s).
 MS (FAB) m/z: 283 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 20

5-metil-4,5,6,7-tetraidrooxazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxilato de metila:

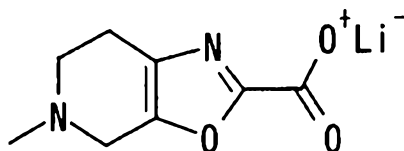


Adicionou-se ácido trifluór-acético (15 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 19 (500
 20 mg) em cloreto de metileno (15 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 10 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se à mistura resultante cloreto de metileno (20 ml), trietil-amina (0,495

- ml), ácido acético (205 ml), formalina (0,230 ml) e triacetóxi-boro-hidreto de sódio (570 mg), à temperatura ambiente. Depois de agitar por 15 min, adicionou-se cloreto de metileno (20 ml) e uma solução aquoposa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml), para separar uma camada orgânica. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3 x 20 ml). Depois de combinar as camadas orgânicas resultantes e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.
- 10 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 20:1 → 10:1), para obter o composto do título (257 mg).
- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 2,72-2,78 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 4,00 (3H, s).
- 15 MS (FAB) m/z: 197 (M+H)⁺, 165 (M-OCH₃)⁺.

Exemplo Referencial 21

5-metil-4,5,6,7-tetraidrooxazolo[5,4-c]-piridino-piridino-2-carboxilato de lítio:



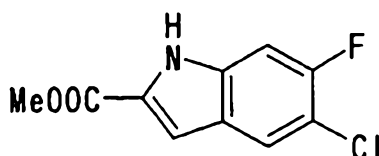
- Adicionou-se água (6,0 ml) e hidróxido de lítio
- 20 (99,7 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 20 (800 mg) em tetraidrofurano (24 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 10 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, para

obter o composto do título (825 mg).

RMN-¹H (DMSO, d₆) δ: 2,37 (3H, s), 2,47 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,64 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,43 (2H, s).

Exemplo Referencial 22

5 5-cloro-6-flúor-indol-2-carboxilato de metila:



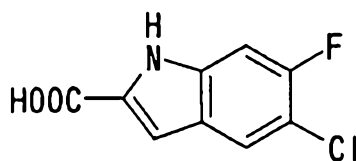
Uma mistura de 3-cloro-4-flúor- α -azido-cinamato de metila (pedido de patente japonesa publicada, no 149723/1995) (1,85 g) e xileno (140 ml) foi aquecida sob refluxo por 1 h, e o solvente foi então removido por
10 destilação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno), para obter o composto do título (491 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,95 (3H, s), 7,13-7,15 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J=9,3, 0,49 Hz), 7,71 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,93 (1H, br. s).

15 MS (FAB) m/z: 227 M⁺.

Exemplo Referencial 23

ácido 5-cloro-6-flúor-indol-2-carboxílico:



O composto obtido no Exemplo Referencial 22 (461

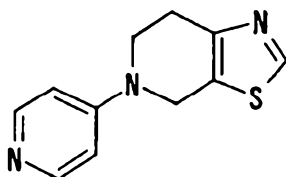
mg) foi dissolvido em solvente misto de tetraidrofurano (15 ml), metanol (10 ml) e água (10 ml), adicionou-se hidróxido de lítio (283 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 4 h. O solvente foi removido por destilação sob
 5 pressão reduzida, e adicionou-se ácido clorídrico 1 N ao resíduo para acidificá-lo levemente. O pó resultante foi coletado por filtração e secado, para obter o composto do título (422 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,08-7,10 (1H,m), 7,34 (1H,d,J=9,5Hz), 7,88
 10 (1H,d,J=7,6Hz), 12,04 (1H,s), 13,16 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 213 (M⁺).

Exemplo Referencial 24

5-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridina:



1) Pentassulfeto de difósforo (500 g) foi colocado
 15 em suspensão em formamida (3.000 ml) sob resfriamento com gelo, e a suspensão foi agitada por toda a noite. Adicionou-se água e dietil-éter à mistura da reação, e uma camada orgânica foi separada e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação,
 20 para obter um óleo. Depois de dissolver o óleo em n-butanol (350 ml) e adicionar à solução 3-cloro-4-oxo-1-piperidino-carboxilato de etila (150 g), sintetizado de acordo com a literatura (Tetrahedron 39:3767, 1983), a mistura resultante

foi agitada a 100 oC por 2,5 h. A mistura da reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secado sobre 5 sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno → acetato de etila:hexano 1:2), para obter 6,7-diidrotiazolo[5,4-c]-piridino-5(4H)-carboxilato de etila 10 (79,0 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H,t,J=7,3Hz), 2,96 (2H,br.s), 3,82 (2H,br.s), 4,19 (2H,q,J=7,3Hz), 4,73 (2H,br.s), 8,68 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 213 (M+H)⁺.

2) Uma solução aquosa 3,5 N (250 ml) de hidróxido 15 de sódio foi adicionada ao produto da reação (33,5 g) obtido acima, e a mistura foi aquecida sob refluxo por toda a noite. Depois de resfriar a mistura da reação até a temperatura ambiente, adicionou-se dicarbonato de dit-butila (103 g) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada 20 por toda a noite à temperatura ambiente. Depois de adicionar ácido clorídrico 3 N à mistura da reação, para ajustar o seu pH até 1 a 2, adicionou-se cloreto de metileno. Depois da separação de uma camada orgânica, a camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução 25 aquosa de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois que a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por

cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:2), para obter 6,7-diidrotiazolo[5,4-c]-piridino-5(4H)-carboxilato de t-butila (21,1 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,49(9H,s), 2,94(2H,br.s), 3,76(2H,br.s),
5 4,68(2H,s), 8,67(1H,s).

MS (FAB) m/z: 241 (M+H)⁺.

3) Adicionou-se ácido trifluor-acético (25 ml) a uma solução do composto (5,00 g) obtido na etapa (2) em cloreto de metileno (25 ml) à temperatura ambiente. Depois
10 de agitar por 10 min, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se ao resíduo 4-bromo-piridina (5,20 g), N,N-dimetil-formamida (30 ml) e trietil-amina (15,5 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada a 150 oC por 2 dias e depois deixada resfriar até a
15 temperatura ambiente. Os precipitados incolores foram separados por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Depois disso, adicionou-se cloreto de metileno (50 ml) e uma solução aquosa saturada (100 ml) de bicarbonato de sódio, e a camada aquosa resultante foi
20 saturada com cloreto de sódio. Depois da separação de uma camada orgânica, a camada aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno (5 x 30 ml). Depois que as camadas orgânicas resultantes foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por
25 destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 → 8:1), para obter o composto do título (2,97 g).

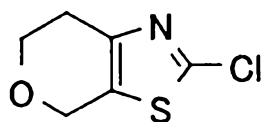
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,07 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,81 (2H, t, J=5,9 Hz), 4,61 (2H, s), 6,74 (2H, t, J=6,5 Hz), 8,30 (2H, t, J=6,5 Hz), 8,70 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺.

5

Exemplo Referencial 25

2-cloro-6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d]-tiazol:



1) Dissolveu-se tetraidro-4H-piran-4-ona (5,0 g) em ciclo-hexano (20 ml), adicionou-se pirrolidina (4,35 ml) e ácido p-tolueno-sulfônico monoidratado (48 mg), e a
 10 mistura foi aquecida sob refluxo por 70 min, enquanto se removia água por sifão Dean-Stark. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e o sobrenadante foi retirado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (15 ml), e adicionou-se enxofre em pó
 15 (1,60 g) sob resfriamento com gelo. Depois de 15 min, adicionou-se uma solução de cianamida (2,10 g) em metanol (10 ml) em gotas por 20 min, e a mistura foi agitada por 3 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o foi purificado por cromatografia de coluna em
 20 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 → 10:1 → 4:1), para obter 6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d]-tiazol-2-il-amina (3,97 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,66-2,70 (2H,m), 3,97 (2H,t,J=5,6Hz), 4,63 (2H,s), 4,94 (2H,br.s).

MS (FAB) m/z: 157 (M+H)⁺.

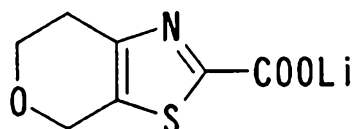
2) Dissolveu-se cloreto de cobre (II) (4,10 g) em
 5 acetonitrila (50 ml), e adicionou-se nitrito de t-butila (3,93 g) em uma parcela sob resfriamento com gelo. Depois de 10 min, o composto obtido na reação supradescrita (3,97 g) foi adicionado por cerca de 1 h, e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura da
 10 reação foi aquecida até 65 oC e agitada continuamente por 2 h. Depois de adicionar sílica-gel (20 g) à mistura da reação, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para
 15 obter o composto do título (1,78 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,85-2,89 (2H,m), 4,02 (2H,t,J=5,6Hz), 4,73 (2H,s).

MS (FAB) m/z: 175 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 26

20 6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d]-tiazol-2-carboxilato de lítio:



1) O composto obtido no Exemplo Referencial 25 (1,78 g) foi dissolvido em metanol (30 ml), e adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (300 mg) e acetato de sódio (830

mg) à solução. A mistura foi agitada por 5 dias em uma corrente de hidrogênio de 5 atm. Depois que o catalisador foi separado por filtração, o solvente foi concentrado, e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1), para obter 6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d]-tiazol (1,14 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,97-3,01 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=5,6 Hz), 4,87 (2H, s), 8,69 (1H, s).

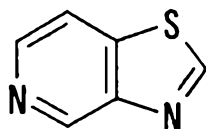
MS (FAB) m/z: 142 (M+H)⁺.

2) Depois que o produto obtido acima (1,14 g) foi dissolvido em dietil-éter (30 ml) e resfriado até -78 °C, adicionou-se butil-lítio 1,6 M (6,6 ml), e a mistura foi agitada. Depois de 20 min, conduziu-se borbulhamento com dióxido de carbono por 15 min. A mistura da reação foi aquecida até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (1,65 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,83 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,92 (2H, t, J=5,6 Hz), 4,73 (2H, s).

Exemplo Referencial 27

tiazolo[4,5-c]-piridina:



Dissolveu-se 3-(t-butoxi-carbonil-amino)-4-mercapto-piridina (pedido de patente japones publicado, no 321691/1992) (9,20 g) em ácido fórmico (60 ml) e aqueceu-se

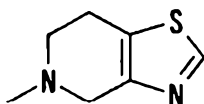
sob refluxo por 4 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa 5 N (100 ml) de hidróxido de potássio e dietil-éter ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica

5 resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se dietil-éter ao resíduo, e os sólidos depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (3,97 g).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (1H, d, J=5,4 Hz), 8,60 (1H, d, J=5,4 Hz), 9,07 (1H, s), 9,46 (1H, s).

Exemplo Referencial 28

5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[4,5-c]-piridina:



O composto do título foi obtido a partir do

15 composto obtido no Exemplo Referencial 27 de uma maneira similar ao Exemplo Referencial 4.

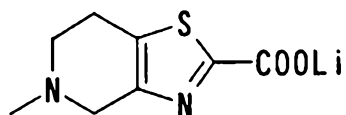
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 2,77 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,92-3,00 (2H, m), 3,69 (2H, t, J=2,0 Hz), 8,61 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 155 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 29

5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxilato de lítio::

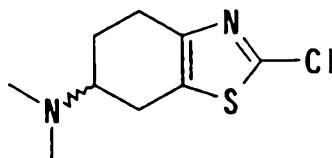


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 28 de uma maneira similar ao Exemplo Referencial 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,38 (3H,s), 2,64 (2H,br.s), 2,80 (2H,br.s),
5 3,44 (2H,br.s).

Exemplo Referencial 30

2-cloro-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazol-6-amina:



Dissolveu-se 2-cloro-4,7-diidro-1,3-benzotiazol-6
(5H)-ona (Helv. Cim. Acta 77:1256, 1994) (2,0 g) em metanol
10 (100 ml), e adicionou-se acetato de amônio (8,2 g) e ciano-
boro-hidreto de sódio (4,0 g), para aquecer a mistura sob
refluxo por 20 h. Adicionou-se ácido clorídrico à mistura
da reação, para decompor o excesso de ciano-boro-hidreto
antes de remover o solvente por destilação sib pressão
15 reduzida. O resíduo foi alcalinizado com uma solução 1 N de
hidróxido de sódio, e depois extraído com cloreto de
metileno. A camada orgânica resultante foi secada sobre
sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por
destilação sob pressão reduzida, para obter um óleo amarelo-
20 pálido. Este óleo foi dissolvido em metanol (50 ml), e

adicionou-se uma solução aquosa (4,29 g) de formaldeído e ciano-boro-hidreto de sódio (3,49 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno ao resíduo, a camada orgânica foi lavada com uma
 5 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 10 (cloreto de metileno:metanol 10:1), para obter o composto do título (740 mg).

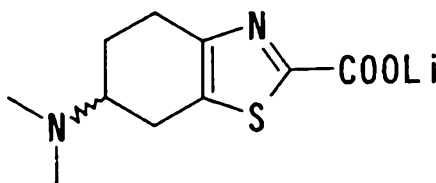
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,78 (1H,m), 2,10-2,19 (1H,m), 2,35 (6H,s), 2,66-2,94 (5H,m).

MS (FAB) m/z: 217 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 31

6-(dimetil-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazol-2-carboxilato
de lítio:



Depois que o composto obtido no Exemplo Referencial 30 (750 mg) foi dissolvido em dietil-éter (15
 20 ml), e a solução resfriada até -78 °C, adicionou-se t-butil-lítio 1,5 N (3,5 ml), a mistura foi agitada por 20 min, e depois borbulhou-se dióxido de carbono por cerca de 15 min. A mistura da reação foi aquecida até a temperatura ambiente

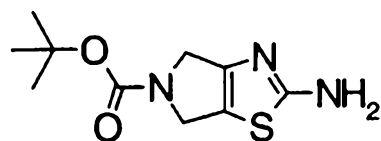
e concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,75-1,78 (1H,m), 1,98-2,07 (1H,m), 2,50 (6H,m), 2,64-2,88 (5H,m).

5

Exemplo Referencial 32

2-amino)-4,6-diidro-5H-pirrolo[3,4-d]-tiazolo-5-carboxilato
de t-butila:



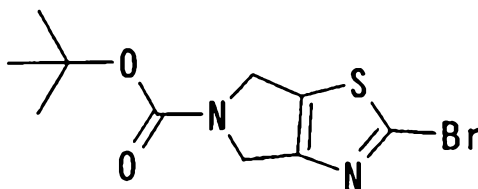
Dissolveu-se 1-t-butóxi-carbonil-3-pirrolidona (1,58 g) em ciclo-hexano (10 ml), adicionou-se ácido p-
10 tolueno-sulfônico monoidratado (8,12 mg) e pirrolidina (607 mg), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1,5 h enquanto se removia a água com um sifão Dean-Stark. Depois de retirar o sobrenadante e concentrar sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em metanol (5 ml), e adicionou-se
15 enxofre em pó (274 mg). A mistura foi agitada por 15 min sob resfriamento com gelo. Uma solução de cianamida (377 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada lentamente em gotas à mistura da reação, e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida
20 adicionalmente sob refluxo por 2 h, a mistura da reação foi concentrada, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio

anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloro de metileno 1:39), para obter o composto do título (248 mg).

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (9H,s), 4,34-4,37 (1H,m), 4,40-4,45 (1H,m), 4,49-4,55 (2H,m), 4,99 (2H,m).

Exemplo Referencial 33

2-bromo-4,6-diidro-5H-pirrólo[3,4-d]-tiazolo-5-carboxilato
de t-butila:



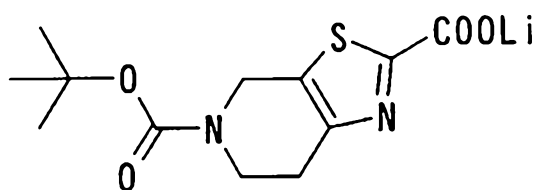
- 10 Colocou-se brometo de cobre (II) em suspensão em N,N-dimetil-formamida, e adicionou-se nitrito de t-butila (256 mg) em gotas à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 32 (400 mg) em N,N-dimetil-formamida (1 ml) sob
- 15 resfriamento com gelo, e a mistura da reação foi aquecida a 60 °C por 1,5 h. Adicionou-se dietil-éter e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio à mistura da reação, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O
- 20 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (174 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,51 (9H, s), 4,52-4,55 (1H, m), 4,57-4,67 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 305 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 34

- 5 (5-t-butóxi-carbonil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxilato de lítio:

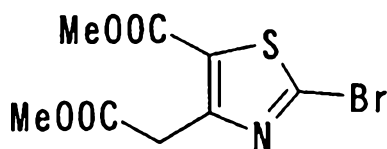


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 7 de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 10.

- 10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42 (9H, s), 2,69-2,77 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 4,51-4,58 (2H, m).

Exemplo Referencial 35

- 2-bromo-4-(2-metóxi-2-oxoetil)-tiazolo-5-carboxilato de metila:



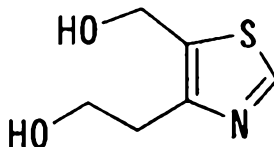
- 15 Adicionou-se cloreto de cobre (II) (26,8 g) a uma solução de nitrito de t-butila (15,5 g) em acetonitrila (500 ml) de uma só vez sob resfriamento com gelo. Adicionou-se à mistura de reação uma solução de 2-amino-5-metóxi-carbonil-

tiazolo-4-acetato de metila (Yakugaku Zasshi, 86:300, 1966) (23,0 g) em acetonitrila (500 ml) em gotas por 45 min, e a mistura resultante foi agitada por 1 h sob resfriamento com gelo e por 30 min à temperatura ambiente. O solvente foi
 5 concentrado, e adicionou-se ácido clorídrico a 10% e dietil-éter ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobres sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em
 10 sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (25,9 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,73(3H,s), 3,87(3H,s), 4,21(2H,s).

Exemplo Referencial 36

2-[5-(hidróxi-metil)-tiazol-4-il]-etanol:



15 Uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 35 (23,4 g) em tetraidrofurano (500 ml) foi adicionada em gotas por 1 h a uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (9,03 g) em tetraidrofurano (500 ml) sob resfriamento com gelo. Depois de agitar por mais 1 h sob
 20 resfriamento com gelo, adicionou-se sucessivamente água (9 ml), uma solução aquosa a 35% de hidróxido de sódio (9 ml) e água (27 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Depois de adicionar sulfato de magnésio anidro à

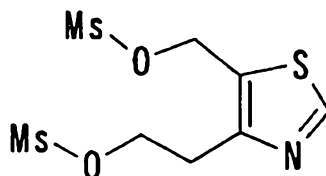
mistura e agitar a mistura resultante, a matéria insolúvel foi removida por filtração com Celite, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 7:93), para obter o composto do título (8.64 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,01 (2H,t,J=5,5Hz), 3,30 (1H,br.s), 3,57 (1H,br.s), 3,90 (2H,br.s), 4,75 (2H,br.s), 8,66 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 160 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 37

10 metano-sulfonato de 2-(5-{[(metil-sulfonil)oxi]metil}tiazol-4-il)-etila:

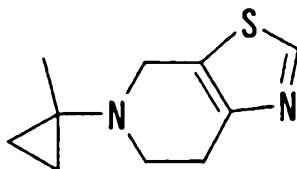


Uma solução de cloreto de metanossulfonila em cloreto de metileno (12,6 ml) foi adicionada em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 36 (8,64 g) e trietil-amina (45,4 ml) dissolvidos em cloreto de metileno (500 ml) por 20 min a -78 oC. Depois de agitar a mistura da reação por 15 min a -78 oC e por 1 h a 0 oC, adicionou-se água, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (13,4 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,93 (3H,s), 3,03 (3H,s), 3,28 (2H,t,6,3Hz), 4,61 (2H,t,J=6,3Hz), 5,44 (2H,s), 8,84 (1H,s).

Exemplo Referencial 38

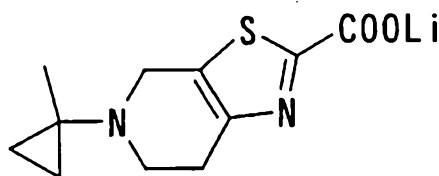
5-(1-metil-ciclo-propil)-4,5,6,7-tetraidrothiazolo-[5,4-c]-
piridina:



Adicionou-se cloridrato de 1-metil-ciclo-propil-
 5 amina (J. Org. Chem. 54:1815, 1989) (1,89 g) a cloreto de
 metileno (20 ml), contendo o composto obtido no Exemplo
 Referencial 37 (4,46 g) sob resfriamento com gelo, e a
 mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente.
 Adicionou-se mais cloridrato de 1-metil-ciclo-propil-amina
 10 (1,89 g), e a mistura foi agitada por 20 h à temperatura
 ambiente e por 5 h sob refluxo. Adicionou-se cloreto de
 metileno e água à mistura da reação, para separar uma camada
 orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de
 sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob
 15 pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por
 cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de
 metileno 1:49), para obter o composto do título (944 mg).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0,40-0,50 (2H,m), 0,68-0,73 (2H,m), 1,16 (3H,
 s), 2,88-2,94 (2H,m), 3,03 (2H,t,J=5,7Hz), 3,89 (2H,br.s), 8,60
 20 (1H,s).
 MS (ESI) m/z: 195 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 39

5-(1-metil-ciclo-propil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo-[5,4-c]-
piridino-2-carboxilato de lítio:

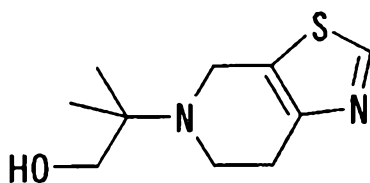


O composto do título foi obtido a partir do
5 composto obtido no Exemplo Referencial 38, de uma maneira
similar àquela do Exemplo Referencial 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,39(2H,br.s), 0,56(2H,br.s), 1,10(3H,
br.s), 2,66(2H,br.s), 2,89(2H,br.s), 3,75(2H,br.s).

Exemplo Referencial 40

10 2-[6,7-diidrotiazolo[5,4-c]-piridin-5(4H)-il]-2-metil-
propanol:

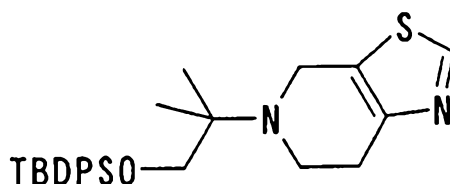


O composto do título foi obtido a partir do
composto obtido no Exemplo Referencial 37 e 2-amino-2-metil-
1-propanol, de uma maneira similar àquela do Exemplo
15 Referencial 38.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,15(6H,s), 2,91(4H,s), 3,45(2H,s), 3,87
(2H,s), 8,63(1H,s).

Exemplo Referencial 41

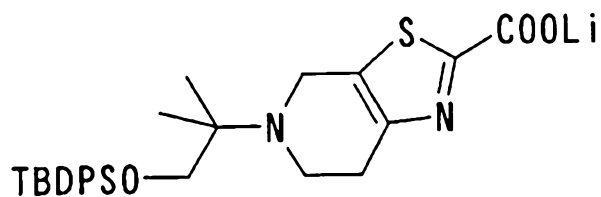
5-(2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-1,1-dimetil-etil)-
4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridina:



Adicionou-se t-butil-cloro-difenil-silano (1,93 g)
 5 e imidazol (994 mg) a uma solução do composto obtido no
 Exemplo Referencial 40 (1,24 g) em N,N-dimetil-formamida (5
 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por toda
 a noite. Adicionou-se água e dietil-éter à mistura da
 reação, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica
 10 foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi
 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
 foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 (hexano:acetato de etila 1:2), para obter o composto do
 título (2,46 g).
 15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,07(9H,s), 1,15(6H,s), 2,83-2,90(2H,m),
 2,93-3,00(2H,m), 3,63(2H,s), 3,97(2H,s), 7,35-7,48(6H,m),
 7,63-7,70(4H,m), 8,58(1H,s).
 MS (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 42

20 5-(2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-1,1-dimetil-etil)-
4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxilato de
lítio:

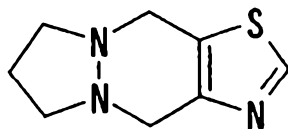


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 41, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,01 (9H, s), 1,11 (6H, s), 2,55-2,65 (2H, m),
 5 2,80-2,90 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,80 (2H, br. s), 7,40-7,52 (6H, m),
 7,60-7,65 (4H, m).

Exemplo Referencial 43

4,7,8,10-tetraidro-6H-pirazolo[1,2-a]tiazolo[4,5-d]-
piridazina:



10 1) Dissolveu-se 4,5-dimetil-tiazol (5,00 g), N-bromo-succinimida (15,7 g) e α,α-azo-bis-isobutironitrila (362 mg) em dicloro-etileno (500 ml) à temperatura ambiente, e a solução foi aquecida sob refluxo por 1 h. O solvente foi removido por destilação, e o resíduo foi purificado por
 15 cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:dietil-éter 1:4), para obter 4,5-bis-(bromo-etil)-tiazol (5,24 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,64 (2H, s), 4,74 (2H, s), 8,75 (1H, s).

2) 4,5-bis-(bromo-etil)-tiazol (1,37 g) e cloridrato de 1,2-trimetileno-hidrazina (documento no WO

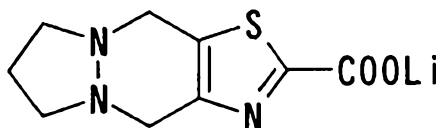
95/32965) (732 mg) foram colocados em suspensão em etanol (15 ml) sob resfriamento com gelo, e adicionou-se trietilamina (2,82 ml) em gotas por 5 min. Depois de agitar a mistura à temperatura ambiente por 2 h, o solvente foi removido por destilação, e adicionou-se cloreto de metileno (50 ml) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 3:47), para obter o composto do título (358 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,10-2,25 (2H,m), 3,01 (4H,br.s), 3,95 (2H,s), 3,99 (2H,br.s), 8,64 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 182 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 44

4,5,6,7-tetraidro-6H-pirazolo[1,2-a]tiazolo-[4,5-d]-
piridazino-2-carboxilato de lítio:

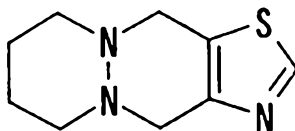


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 43, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,90-2,10 (2H,m), 2,60-3,10 (4H,br.s), 3,65-4,00 (4H,m).

Exemplo Referencial 45

4,6,7,8,9,11-hexaidro-piridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]-
piridazina:



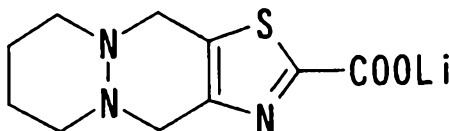
O composto do título foi obtido a partir de 4,5-
 5 bis-(bromo-metil)-tiazol (2,20 g) obtido em (1) do Exemplo
 Referencial 43 e cloridrato de 1,2-tetrametileno-hidrazina
 (patente no US 5.726.126), de uma maneira similar àquela do
 Exemplo Referencial 43.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,77 (4H, br.s), 2,20-3,50 (4H, br), 3,92 (4H,
 10 br.s), 8,65 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 196 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 46

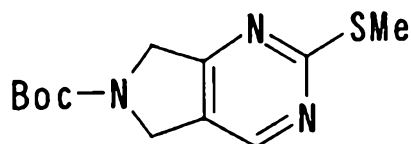
4,6,7,8,9,11-hexaidro-piridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]-
piridazino-2-carboxilato de lítio:



15 O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo Referencial 45, de uma maneira
 similar àquela do Exemplo Referencial 5.

Exemplo Referencial 47

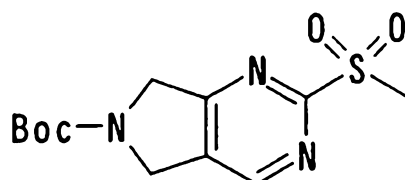
2-(metil-sulfanil)-5,7-diidro-6H-pirrolo[3,4-d]-pirimidino-
6-carboxilato de t-butila:



Adicionou-se 1-t-butóxi-carbonil-3-pirrolidona
 5 (4,57 g) a N,N-dimetil-formamida-dimetil-acetal (30 ml) à
 temperatura ambiente. e a mistura foi aquecida por 1 h a
 140 °C. Depois de deixar a mistura da reação resfriar até a
 temperatura ambiente, ela foi concentrada sob pressão
 reduzida. Adicinou-se hexano ao resíduo, e o pó amarelo
 10 depositado foi coletado por filtração. Este pó foi
 dissolvido em etanol (100 ml), e adicionou-se sulfato de
 metil-isotiouréia (9,24 g) e etóxido de sódio (4,52 g) à
 solução resultante, à temperatura ambiente, e a mistura foi
 aquecida sob refluxo por 24 h. Adicionou-se uma solução
 15 aquosa saturada de cloreto de sódio e éter dietílico à
 mistura da reação, para separar uma camada orgânica. A
 camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e
 concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto
 20 de metileno 1:99), para obter o composto do título (1,10 g).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,51(9H,s), 2,57(3H,m), 4,15-4,45(4H,m),
 8,39(1/2H,s), 8,43(1/2H,s).
 MS (FAB) m/z: 268 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 48

2-(metil-sulfonil)-5,7-diidro-6H-pirrolo[3,4-d]-pirimidino-
6-carboxilato de t-butila:



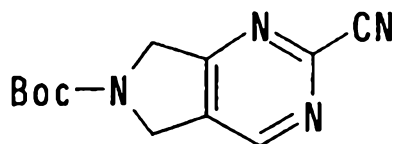
Adicionou-se ácido m-cloro-perbenzóico (1,99 g) a
 5 uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 47
 (1,08 g) em cloreto de metileno, sob resfriamento com gelo,
 e a mistura foi agitada por 5 h. Uma solução aquosa
 saturada de sulfito de sódio, uma solução aquosa saturada de
 bicarbonato de sódio, e cloreto de metileno, foram
 10 adicionados para separar uma camada orgânica. A camada
 orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O
 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
 adicionou-se hexano ao resíduo, e o pó depositado foi
 coletado por filtração, para obter o composto do título
 15 (1,09 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, s), 3,36 (3H, m), 4,77-4,90 (4H, m),
 8,77 (1/1H, s), 8,81 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z: 300 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 49

20 2-ciano-5,7-diidro-6H-pirrolo[3,4-d]-pirimidino-6-
carboxilato de t-butila:



Adicionou-se cianeto de tetrabutyl-amônio (1,04 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 48 (1,05 g) em cloreto de metileno (30 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se hidróxido de sódio 1 N à mistura da reação, para separar uma camada orgânica, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:acetona 20:1), para obter o composto do título (776 mg).

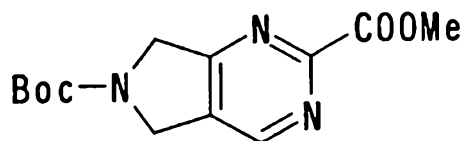
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (9H, s), 4,70-4,85 (4H, m), 8,68-8,77 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 247 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 50

2-(metil-sulfonil)-5,7-diidro-6H-pirrolo[3,4-d]-pirimidino-2,6-dicarboxilato de 6-t-butila:

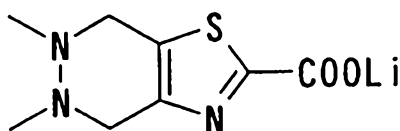


Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (5 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 49 (776 mg) em metanol (10 ml) à temperatura ambiente, e a

mistura foi agitada a 100 °C por 1 h. Depois de deixar resfriar, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (10 ml). Adicionou-se trietil-amina (2,20 ml) e dicarbonato de di-
 5 butila (1,37 g) à solução, à temperatura ambiente e agitou-se por 1 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio ao resíduo, para separar uma camada orgânica, e a a camada orgânica foi secada sobres
 10 sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 3:97), para obter o composto do título (317 mg).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53(9H,s), 4,09(3H,s), 4,75-4,85(4H,m),
 15 8,81(1/2H,s), 8,85(1/2H,s).
 MS (FAB) m/z: 280 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 51

5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[4,5-d]-piridazino-2-carboxilato de lítio:



20 1) Depois de dissolver 4,5-bis-(bromo-metil)-
 tiazol (600 mg) obtido em (1) do Exemplo Referencial 43 em
 etanol (20 ml) e adicionar cloridrato de 1,2-dimetil-
 hidrazina (294 mg) sob resfriamento com gelo, adicionou-se

triethyl-amina (1,23 ml) de uma só vez, e a mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente e por 30 min a 50 °C. O solvente foi removido por destilação, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloroeto de metileno 1:19), para obter 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[4,5-d]-piridazina (90 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,43(3H,s), 2,56(3H,s), 3,92(2H,s), 4,06(2H,br.s), 8,68(1H,s).

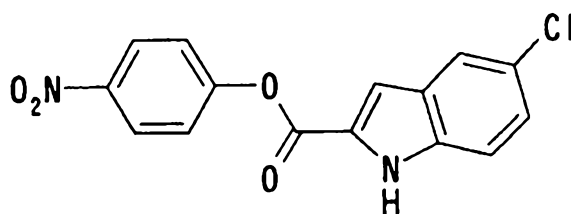
MS (FAB) m/z: 170 (M+H)⁺.

2) O composto do título foi obtido a partir da 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[4,5-d]-piridazina, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,28(3H,s), 2,39(3H,s), 3,66(2H,br.s), 3,88(2H,br.s).

Exemplo Referencial 52

5-cloro-indol-2-carboxilato de 4-nitro-fenila:



Depois de colocar o ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (20 g) em suspensão em cloroeto de metileno (1.500 ml), e adicionar N,N-dimetil-formamida (2 ml), adicionou-se cloroeto de tionila (11 ml) em gotas à temperatura ambiente. A mistura da reação foi aquecida por toda a noite sob refluxo e depois concentrada sob pressão

reduzida. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (1.000 ml), e adicionou-se trietil-amina (84,7 ml) e p-nitro-fenol (14,2 g) à mistura, sob resfriamento com gelo. Depois de agitar por 1 h à temperatura ambiente, a mistura

5 da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico 0,2 N ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de

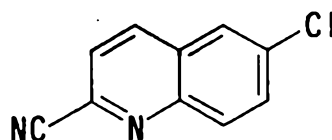
10 cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (29,9 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 7,35 (1H, dd, J=9,0, 1,7 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,45 (2H, dd, J=7,3, 1,7 Hz), 7,73 (1H, d, J=1,0 Hz), 8,35 (2H, dd, J=7,3, 1,7 Hz), 9,09 (1H, br.s).

15 MS (FD) m/z: 316 (M⁺).

Exemplo Referencial 53

6-cloro-2-quinolino-carbonitrila:



Dissolveu-se 6-cloro-quinolina (2,50 g) em cloreto

20 de metileno (25 ml), e adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico (3,71 g) sob resfriamento com gelo, e agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 1 h. Depois que a mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno, a

mistura diluída foi lavada com uma solução aquosa de tiosulfato de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (40 ml), e
5 adicionou-se cianeto de trimetil-silila (2,0 ml) e cloreto de N,N-dimetil-carbamoíla (1,50 ml), e aqueceu-se a mistura resultante por 9 h sob refluxo. Depois de adicionar mais cianeto de trimetil-silila (1,0 ml) e cloreto de N,N-dimetil-carbamoíla (0,80 ml), e aquecer a mistura por 16 h
10 sob refluxo, a mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno, e adicionou-se uma solução aquosa a 10% (40 ml) de carbonato de potássio, e agitou-se a mistura por 30 min. Depois de separar uma camada orgânica e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob
15 pressão reduzida. Adicionou-se cloreto de metileno ao resíduo, e os cristais depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (1,77 g). Além disso, um licor-mãe foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno), para obter o
20 composto do título (0,80 g).

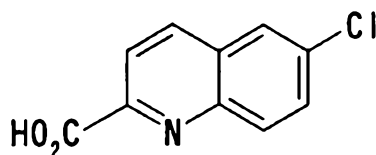
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,94 (1H, dd, J=9,0, 2,2Hz), 8,09 (1H, d, J=8,5Hz), 8,15 (1H, d, J=9,0Hz), 8,29 (1H, d, J=2,2Hz), 8,63 (1H, d, J=8,5Hz).

MS (FAB) m/z: 189 (M+H)⁺.

25

Exemplo Referencial 54

ácido 6-cloro-2-quinolino-carboxílico:



O composto obtido no Exemplo Referencial 53 (1,73 g) foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado (40 ml), e a solução foi aquecida por 19 h sob refluxo. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e os depósitos foram coletados por filtração e depois lavados com água, para obter o composto do título (1,81 g).

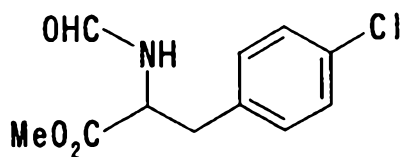
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,87 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Hz), 8,10-8,20 (2H, m), 8,24 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,52 (1H, d, J=8,5 Hz).

MS (FAB) m/z: 208 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 55

3-(4-cloro-fenil)-2-(formil-amino)-propionato de metila:



Colocou-se o cloridrato do éster metílico de (±)-(4-cloro-fenil)-alanina (2,00 g) em suspensão em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (1,60 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (1,23 g), N-metilmorfolina (1,90 g) e ácido fórmico (0,30 ml), agitando a mistura por 15 min. Depois de repetir 3 vezes um processo no qual mais ácido fórmico (0,30 ml) era adicionado, agitando a mistura por 15

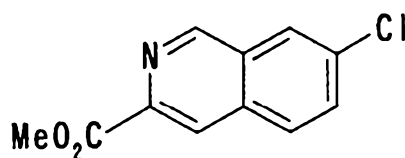
min, a mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno. Depois de lavar uma camada orgânica com água e depois secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi
 5 purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 40:1), para obter o composto do título (1,21 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,10 (1H, dd, J=13,9, 5,6Hz), 3,18 (1H, dd, J=1,39, 5,9Hz), 3,75 (3H, s), 4,95 (1H, m), 6,07 (1H, br), 7,05
 10 (2H, d, J=8,3Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3Hz), 8,18 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 242 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 56

7-cloro-3-isoquinolino-carboxilato de metila:



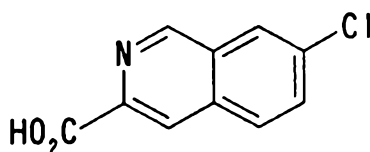
O composto obtido no Exemplo Referencial 55 (1,45
 15 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (40 ml), e adicionou-se cloreto de oxalila (0,57 ml) em gotas. Depois de agitar a mistura à temperatura ambiente por 30 min, adicionou-se cloreto férrico (1,17 g) em uma temperatura de cerca de -10 oC, e agitou-se a mistura à temperatura
 20 ambiente por 4 dias. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N, e a mistura resultante foi diluída com cloreto de metileno, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (38 ml), e adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (2 ml), para aquecer a mistura por 20 h sob refluxo. Adicionou-se uma solução aquosa de bicarbonato de sódio à mistura da reação, a mistura resultante foi extraída com cloreto de metileno, e o extrato foi secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1 → acetato de etila), para obter o composto do título (0,25 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,07 (3H, s), 7,74 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,59 (1H, s), 9,28 (1H, s).

Exemplo Referencial 57

15 cloridrato do ácido 7-cloro-isoquinolino-carboxílico:



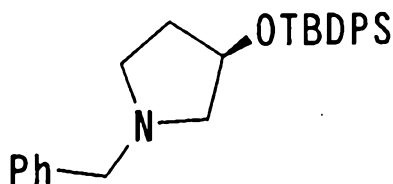
O composto obtido no Exemplo Referencial 56 (0,23 g) foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado (10 ml), para aquecer a mistura por 18 h sob refluxo. A temperatura da mistura da reação foi diminuída até a temperatura ambiente, e os depósitos foram coletados por filtração e depois lavados com água, para obter o composto do título (0,21 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,96 (1H, m), 8,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,44 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,45 (1H, d, J=6,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 208 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 58

5 (3R)-1-benzil-3-(t-butil-difenil-sililóxi)-pirrolidina:



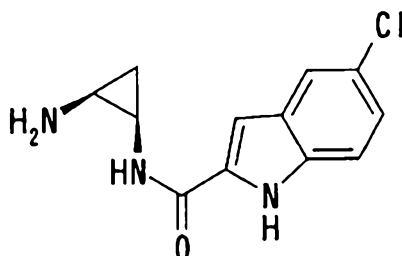
(3R)-1-benzil-3-hidróxi-pirrolidina (500 µl) e imidazol (466 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (15 ml), adicionou-se cloreto de t-butil-difenil-silila (1,57 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada
10 à temperatura ambiente por 9 dias. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida e adicionar cloreto de metileno e água ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi secada sobres sulfato de sódio anidro, e o solvente foi
15 removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (1,27 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (9H, s), 1,70-1,85 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,45-2,65 (3H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 7,20-7,45 (11H, m), 7,60-7,70 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 416 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 59

N-[(1R*,2S*)-2-amino-ciclo-propil]-5-cloro-indol-2-
carboxamida:



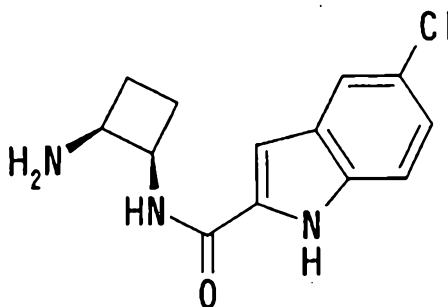
1-Hidróxi-benzotriazol monoidratado (377 mg),
 5 cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida
 (642 mg) e diisopropil-etil-amina (1,95 ml) foram
 adicionados a uma solução de cloridrato de cis-1,2-ciclo-
 propano-diamina (J. Med. Chem. 41:4723-4732, 1998) (405 mg)
 e ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (546 mg) em N,N-dimetil-
 10 formamida (10 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi
 agitada por 50 h. Depois de concentrar a mistura da reação
 sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno (50
 ml) e uma solução saturada (200 ml) de bicarbonato de sódio,
 para separar um sólido incolor depositado por filtração. O
 15 filtrado foi extraído com cloreto de metileno. Depois de
 combinar as camadas orgânicas resultante e secar sobre
 sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por
 destilação sob pressão reduzida, para obter um resíduo. O
 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em
 20 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:7 → 10:1), para
 obter o composto do título (110 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,44 (1H, dd, J=10,7, 4,4Hz), 1,11 (1H, dd, J=14,0, 7,4Hz), 2,63-2,70 (1H, m), 3,07-3,16 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,97 (1H, br.s), 7,23 (1H, dd, J=8,9, 1,8Hz), 7,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,60 (1H, s), 9,32 (1H, s).

5 MS (FAB) m/z: 250 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 60

N-[(1R*,2S*)-2-amino-ciclo-butil]-5-cloro-indol-2-carboxamida:



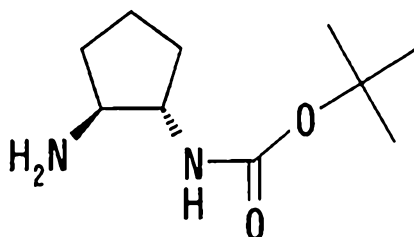
O composto do título foi obtido a partir de
10 cloridrato de cis-1,2-ciclo-butano-diamina (J. Am. Chem. Soc. 64:2696-2700, 1942), de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 59.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,55-2,20 (4H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 7,16 (1H, d, J=8,7, 2,1Hz), 7,19 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=8,7Hz), 7,70 (1H, d, J=2,1Hz), 8,36 (1H, d, J=7,8Hz), 11,77 (1H, br.s).

MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 61

(1R*,2R*)-2-amino-ciclo-pentil-carbamato de t-butila:

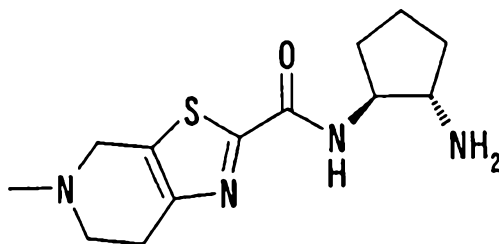


(±)-trans-1,2-ciclo-pentano-diamina (documento no WO 98/30574) (692 mg) foi dissolvida em cloreto de metileno (10 ml), à qual adicionou-se trietil-amina (1,1 ml) e 2-(t-butóxi-carbonilóxi-imino)-2-fenil-acetonitrila (493 mg), e a
 5 mistura foi agitada a 0 °C por 1 h. Depois disso, adicionou mais 2-(t-butóxi-carbonilóxi-imino)-2-fenil-acetonitrila (493 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7 h. Adicionou-se água à mistura da reação, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi lavada com uma
 10 solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 9:1), para obter o composto do título (395 mg).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25-1,40 (2H,m), 1,49 (9H,s), 1,59-1,77 (2H,m), 1,92-2,08 (1H,m), 2,10-2,17 (1H,m), 2,98 (1H,q,J=7,2Hz), 3,48-3,53 (1H,m), 4,49 (1H,br.s),
 MS (ESI) m/z: 201 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 62

20 cloridrato de N-[(1R*,2R*)-2-amino-ciclo-pentil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 61 (175 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (3 ml), e à solução adicionou-se 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxilato de lítio (pureza: 90%, 258 mg),

5 cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (252 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (60 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, usando uma bomba, e adicionou-se cloreto de metileno e uma

10 solução saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi

15 purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3). O óleo amarelo-pálido resultante foi dissolvido em uma solução de ácido clorídrico em etanol (5 ml), e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Depois, adicionou-se acetato de etila e o

20 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo para coletar o precipitado formado por filtração, obtendo desta forma o

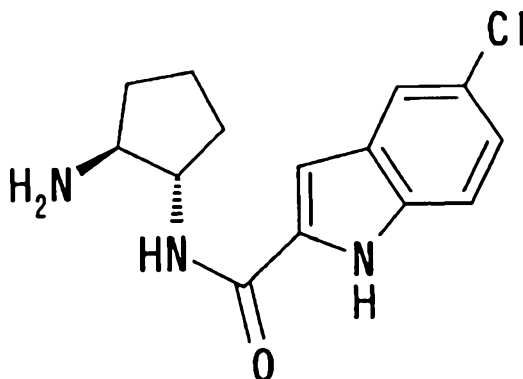
composto do título (120 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,63–1,73 (4H,m), 1,99–2,06 (2H,m), 2,91 (3H,s), 3,09–3,14 (1H,m), 3,25–3,70 (4H,m), 4,27–4,32 (1H,m), 4,42–4,46 (1H,m), 4,68–4,71 (1H,m), 8,20–8,23 (3H,m), 9,09 (1H, d, J=8,3Hz), 11,82–12,01 (1H,m).

MS (ESI) m/z: 281 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 63

cloridrato de N-[(1R*,2R*)-2-amino-ciclo-pentil]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida:



10 O composto obtido no Exemplo Referencial 61 (1,40 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (15 ml), e a esta solução adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (1,64 g), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (2,68 g) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado
15 (473 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 23 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para coletar os precipitados por filtração. Os precipitados foram lavados

com acetato de etila, cloreto de metileno e metanol. Por outro lado, o filtrado foi separado, para dar uma camada orgânica que foi retirada e secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob
5 pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 19:1), para obter um óleo amarelo-pálido. Este óleo amarelo-pálido foi combinado com os precipitados obtidos pela filtração e foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), e adicionou-se ácido triflúor-acético (10
10 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 3 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio ao resíduo, para coletar o precipitado por filtração. A camada orgânica do filtrado foi separada e
15 secada sobre sulfato de sódio anidro. Os precipitados coletados pela filtração foram adicionados a essa solução, e adicionou-se ainda uma solução de ácido clorídrico 4 N em dioxano (20 ml). O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno (10 ml)
20 e uma solução de ácido clorídrico 4 N em dioxano (10 ml) ao resíduo. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo, para coletar os precipitados por filtração, obtendo desta forma o
25 composto do título (1,83 g).

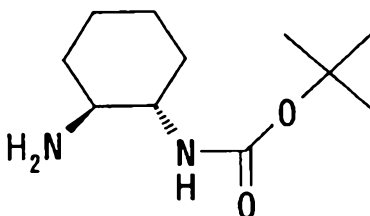
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,75 (4H, m), 2,05–2,10 (2H, m), 3,49 (1H, q, J=7,6 Hz), 4,27 (4H, quinteto, J=7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,19 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 8,24

(3H, br, s), 8,85 (1H, d, J7,3Hz), 11,91 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 278 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 64

(1R*,2R*)-2-amino-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



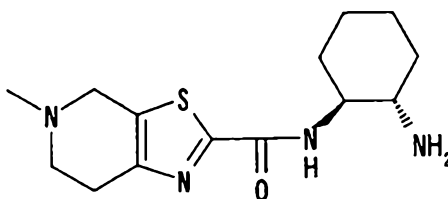
5 O composto do título foi obtido a partir de (±)-trans-1,2-ciclo-hexano-diamina, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 61. Ponto de fusão (p.f.) = 79-81 °C.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,05-1,34 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,68-1,75 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,32 (1H, dt, J=10,3, 3,9Hz), 3,08-3,20 (1H, m), 4,50 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 215 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 65

15 trifluór-acetato (cloridrato) de N-[(1R*,2R*)-2-amino-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 64, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 62.

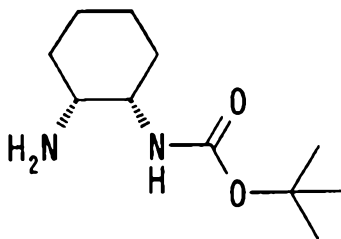
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10–1,80 (7H,m), 1,95–2,05 (1H,m), 2,97 (3H,s), 3,00–3,20 (3H,m), 3,63 (2H,br,s), 3,72–3,88 (1H,m), 4,61 (2H,br,s), 7,98 (3H,s), 8,89 (1H,d,J=9,2Hz).

MS (FAB) m/z: 295 (M+H)⁺.

O cloridrato foi obtido de uma maneira similar.

Exemplo Referencial 66

10 (1R*,2S*)-2-amino-ciclo-hexil-carbamato de t-butila



O composto do título foi obtido a partir de cis-1,2-ciclo-hexano-diamina, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 61.

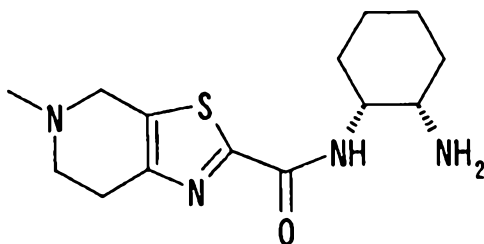
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30–1,70 (17H,m), 2,98–3,05 (1H,m), 3,60 (1H,br,s), 4,98 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 215 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 67

cloridrato (triflúor-acetato) de N-[(1R*,2S*)-2-amino-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

20



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 66, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 62.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,90 (8H,m), 2,92 (3H,s), 3,05–3,79 (5H,m), 4,23 (1H,br,s), 4,34–4,79 (2H,m), 8,01–8,34 (3H,m), 8,30–8,49 (1H,m), 11,90–12,30 (1H,m).

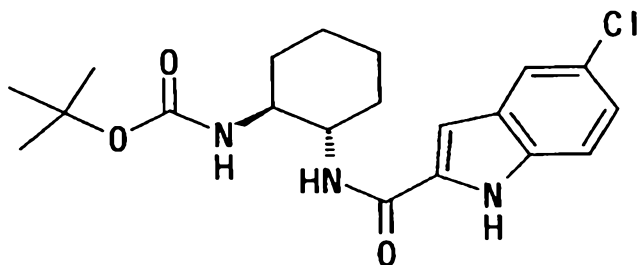
MS (FAB) m/z: 295 (M+H)⁺.

O triflúor-acetato foi obtido de uma maneira similar.

10

Exemplo Referencial 68

(1R*,2R*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclohexil-carbamato de t-butila:



Ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (2,88 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (2,08 g) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (2,95 g) foram adicionados a uma solução do composto obtido no

Exemplo Referencial 64 (3,00 g) em N,N-dimetil-formamida (10 ml) à temperatura ambiente. Depois de agitar por 3 dias, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno (30 ml), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (150 ml) e água (150 ml) ao resíduo. Depois disso, o precipitado incolor formado por filtração e secado, para obter o composto do título (5,21 g).

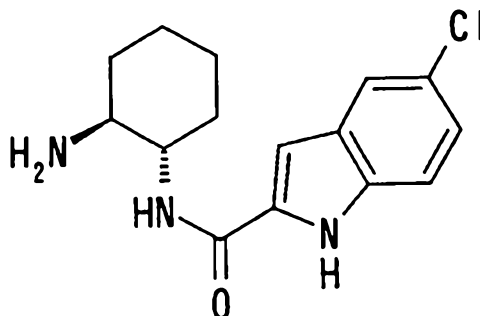
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10–1,45 (4H, m), 1,21 (9H, s), 1,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 1,86 (2H, t, J=16,2 Hz), 3,22–3,42 (1H, m), 3,69 (1H, br, s), 6,66 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,02 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,67 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,73 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 69

cloridrato de N-[(1R*,2R*)-2-amino-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida:



Uma solução de ácido clorídrico em etanol (100 ml) foi adicionada a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 68 (5,18 g) em cloreto de metileno (100 ml) à

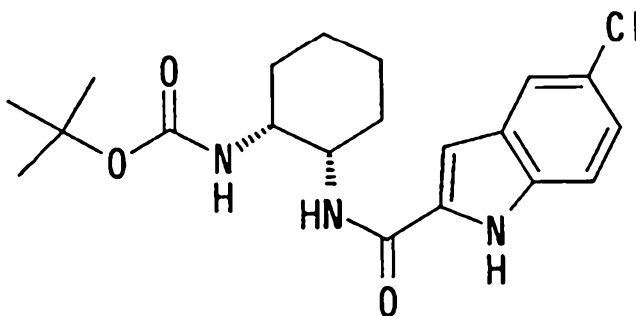
temperatura ambiente. Depois de agitar por 2 dias, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se dietil-éter (300 ml) ao resíduo resultante, e o precipitado incolor formado foi coletado por filtração e
5 secado, para obter o composto do título (4,30 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20–1,36 (2H,m), 1,36–1,50 (2H,m), 1,60 (2H,br,s), 1,90 (1H,d,J=13,0Hz), 2,07 (1H,d,J=13,7Hz), 3,06 (1H,br,s), 3,83–3,96 (1H,m), 7,15–7,24 (2H,m), 7,45 (1H,d,J=8,6 Hz), 7,73 (1H,s), 8,00 (3H,br,s), 8,60 (1H,d,J=8,3Hz), 11,86
10 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 292 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 70

(1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-
hexil-carbamato de t-butila:



15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 66, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 68.

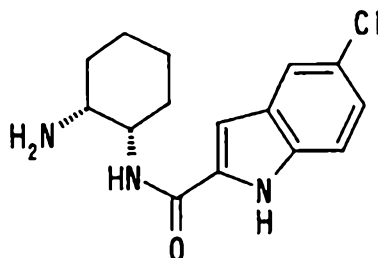
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20–1,45 (11H,m), 1,45–1,70 (4H,m), 1,70–1,85 (2H,m), 3,76 (1H,br,s), 4,08 (1H,br,s), 6,64 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,12 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,43 (1H,d,J=8,8 Hz), 7,69 (1H,d,J=2,0Hz), 7,85 (1H,d,J=6,9Hz),
20

11,80 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 71

cloridrato de N-[(1R*,2S*)-2-amino-ciclo-hexil]-carboxamida:



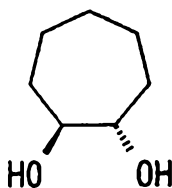
5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 70, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-1H (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,50 (2H, m), 1,55–1,95 (6H, m), 3,41 (1H, br, s), 4,32 (1H, br, s), 7,19 (1H, dd, J=8,7,2, OHz), 7,33 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,60–7,90 (4H, m), 8,17 (1H, d, J=7,1 Hz), 11,91 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 292 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 72

(1R*,2R*)-1,2-ciclo-heptanodiol:



15 Ciclo-hepteno (3,85 g) foi adicionado parceladamente a uma solução aquosa a 30% de peróxido de

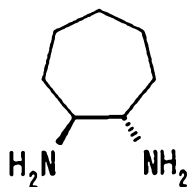
hidrogênio (45 ml) e ácido fórmico 88% (180 ml), e a mistura foi agitada em uma temperatura entre 40 e 50 oC por 1 h e depois à temperatura ambiente por toda a noite. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e
 5 adicionou-se uma solução aquosa a 35% de hidróxido de sódio ao resíduo, para alcalinizá-lo. Depois disso, este resíduo foi agitado em uma temperatura entre 40 e 50 oC por 10 min, e adicionou-se acetato de etila para conduzir separação de líquidos. A camda aquosa resultante foi extraída 4 vezes
 10 com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram coletadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido sob destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (4,56 g).

RMN-1H (CDCl₃) δ : 1,44–1,56 (6H,m), 1,63–1,70 (2H,m), 1,83–
 15 1,91 (2H,m), 2,91 (2H,br,s), 3,40–3,44 (2H,m).

MS (FAB) m/z: 131 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 73

cloridrato de (1R*,2R*)-1,2-ciclo-heptano-diamina:



O composto obtido no Exemplo Referencial 72 (4,56
 20 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (35 ml), adicionou-se trietil-amina (29 ml), e a mistura foi resfriada até -78 oC. Adicionou-se lentamente cloreto de metano-sulfonila (8,13 ml), e a mistura foi agitada por 20 min na mesma

temperatura e depois por 1,5 h a 0 °C. Adicionou-se água à mistura da reação para conduzir separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um óleo. Este óleo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (90 ml), adicionou-se azida de sódio (13,65 g), e a mistura foi agitada a 65 °C por 18 h. Adicionou-se éter e água à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada etérea resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um óleo.

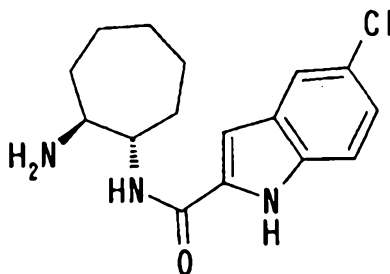
Este óleo foi dissolvido em etanol (70 ml), adicionou-se paládio sobre carvão a 10% (contendo 50% de água, 4 g), e a mistura foi agitada por 4 dias em uma atmosfera de hidrogênio (3,5 atm). Depois de separar o paládio sobre carvão por filtração, adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol (70 ml) ao filtrado, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol, adicionou-se acetato de etila, e o solvente foi novamente removido por destilação sob pressão reduzida. O precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (3,57 g).

RMN-¹H (DMSO) δ: 1,44 (4H, br, s), 1,73–1,81 (6H, m), 3,43 (2H, br, s), 8,63 (6H, br, s).

MS (ESI) m/z : 129 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 74

N-[(1R*,2S*)-2-amino-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-
carboxamida:

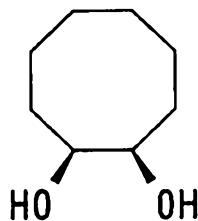


5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 73, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 59.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,49–1,52 (4H,m), 1,72–1,91 (6H,m), 4,04–4,10 (1H,m), 7,17–7,23 (2H,m), 7,44 (1H,d,J=8,8Hz), 7,72 (1H,d,J=2,0Hz), 7,96 (2H,br,s), 8,75 (1H,d,J=8,5Hz), 11,89 (1H,br,s).
10 MS (ESI) m/z : 306 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 75

(1R*,2S*)-1,2-ciclo-octanodiol:



Ciclo-octeno (4,41 g) foi dissolvido em
15 acetonitrila (45 ml) e água (15 ml), e adicionou-se a esta

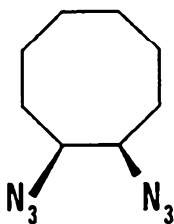
solução N-óxido de N-metil-morfolina (5,15 g) e tetróxido de ósmio microencapsulado (1 g, contendo 10% de tetróxido de ósmio), e a mistura foi agitada em uma temperatura entre 40 e 50 oC por 21 h. O tetróxido de ósmio microencapsulado insolúvel foi removido por filtração, lavado com acetonitrila, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1), para obter o composto do título (4,97 g).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,48–1,58 (6H,m), 1,64–1,75 (4H,m), 1,86–1,96 (2H,m), 2,28 (2H,d,J=2,9Hz), 3,90 (2H,d,J=8,3Hz).

MS (FAB) m/z: 145 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 76

(1R*,2S*)-1,2-diazido-ciclo-octano:



15 Depois de dissolver cis-1,2-ciclo-octanodiol (4,82 g) em cloreto de metileno (60 ml), adicionar dietil-amina (27,7 ml) à solução e purgar o interior de um vaso com argônio, a mistura foi resfriada até -78 oC e adicionou-se a ela cloreto de metano-sulfonila (7,7 ml, 100 mmol) em gotas.

20 A mistura foi agitada por 1 h na mesma temperatura e depois por 1 h a 0 oC. Depois, adicionou-se água à mistura da reação para conduzir separação de líquidos, e a camada

orgânica resultante foi lavada com água, ácido clorídrico 0,5 N, água e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e secada obre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o

5 resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (80 ml), adicionou-se azida de sódio (13,0 g), e a mistura foi agitada a 65 oC por 19 h. Adicionou-se água e éter à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada etérea resultante foi lavada com uma solução aquosa

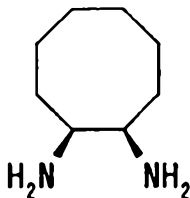
10 saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de

15 etila 6:1), para obter o composto do título (4,85 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,49–1,64 (6H,m), 1,67–1,78 (2H,m), 1,81–1,97 (4H,m), 3,74–3,76 (2H,m).

Exemplo Referencial 77

cloridrato de (1R*,2S*)-1,2-ciclo-octano-diamina:



20 O composto obtido no Exemplo Referencial 76 (4,85 g) foi dissolvido em etanol (55 ml), adicionou-se à solução 10% de paládio sobre carvão (contendo 50% de água, 3,0 g), e a mistura foi agitada por 21 h em uma atmosfera de

hidrogênio (4,5 atm). Depois de separar o catalisador por filtração, adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol (50 ml) ao filtrado, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (4,14 g).

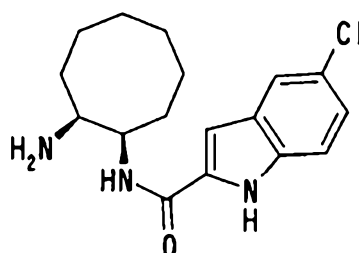
RMN-¹H (DMSO) δ : 1,51 (6H, br, s), 1,69 (2H, br, s), 1,79–1,99 (4H, m), 3,68–3,70 (2H, m), 8,66 (6H, br, s).

MS (ESI) m/z: 143 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 78

N-[(1R*,2S*)-2-amino-ciclo-octil]-5-cloro-indol-2-carboxamida:

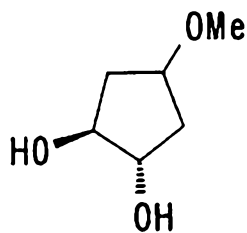


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 77, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 59.

MS (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 79

(1R*,2R*)-4-metóxi-1,2-ciclo-pentanodiol (mistura de estereoisômeros da posição 4):



Adicionou-se parceladamente hidreto de sódio a 60% (800 mg) a uma solução de 3-ciclo-penten-1-ol (1,68 g) e iodeto de metila (1,25 ml) em tetraidrofurano (20 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por toda a
5 noite à temperatura ambiente. Adicionou-se água e éter à mistura da reação, para separar uma camada orgânica, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida com resfriamento de gelo, para obter 4-metóxi-1-
10 ciclo-penteno bruto.

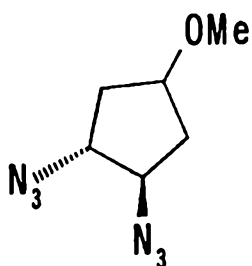
Adicionou-se ácido fórmico a 88% (90 ml) e peróxido de hidrogênio a 30% (3,17 ml) ao 4-metóxi-1-ciclo-penteno assim obtido, e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi
15 concentrada sob pressão reduzida, e uma solução aquosa a 35% de hidróxido de sódio foi adicionada ao resíduo, para alcalinizar a mistura da reação, e em seguida, agitou-se a 50 oC por 10 min. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila,
20 secando a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:19), para obter o composto do

título (1,21 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,65–1,85 (2H,m), 2,15–2,30 (2H,m), 3,28 (3H,s), 3,90–4,00 (2H,m), 4,26 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 80

- 5 (1R*,2R*)-1,2-diazido-4-metóxi-1,2-ciclo-pentano (mistura de estereoisômeros da posição 4):



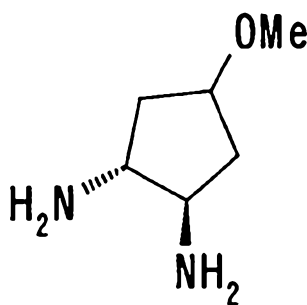
O composto obtido no Exemplo Referencial 79 (1,21 g) e trietil-amina (7,66 ml) foram dissolvidos em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se cloreto de metano-sulfonila
 10 (2,13 ml) em gotas por 20 min a -78 °C. Depois de completar a adição das gotas, a mistura foi aquecida até 0 °C e agitada por 80 min, para obter (1R*,2R*)-1,2-bis-(metano-sulfonilóxi)-4-metóxi-ciclo-pentano bruto. Este produto foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e adicionou-se
 15 azida de sódio aquecendo e agitando a mistura a 65 °C por 22 horas. Em seguida, adicionou-se azida de sódio (3,57 g), aquecendo e agitando a mistura a 70 °C por 2 dias. A mistura da reação foi deixada resfriar, e adicionou-se água e dietil-éter, para separar uma camada orgânica. A camada
 20 orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação, e resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1), para obter o composto do título (584 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,65–1,80 (2H,m), 2,05–2,18 (1H,m), 2,25–
5 2,40 (1H,m), 3,21 (3H,s), 3,55–3,65 (1H,m), 3,75–3,90 (2H,m).

Exemplo Referencial 81

cloridrato de (1R*,2R*)-4-metóxi-1,2-ciclo-pentano-diamina
(mistura de estereoisômeros da posição 4):



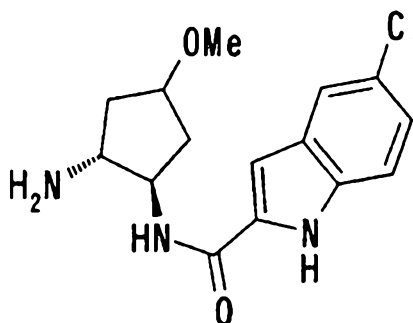
O composto obtido no Exemplo Referencial 80 (584
10 mg) foi dissolvido em etanol, e adicionou-se paládio sobre carvão a 10% (321 mg), para conduzir a hidrogenação em temperatura normal e pressão normal por 2 dias. Depois de remover o catalisador por filtração, a mistura da reação foi concentrada, e adicionou-se ao resíduo uma solução de ácido
15 clorídrico 1 N em etanol, e acetato de etila. A mistura foi concentrada, para obter o composto do título (488 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,72–1,83 (1H,m), 1,91–2,03 (1H,m), 2,07–
2,18 (1H, m), 2,37–2,50 (1H, m), 3,19 (3H,s), 3,55–3,75 (2H,br),
3,85–3,95 (1H,m), 8,60–8,90 (6H,br).

20 MS (ESI) m/z: 261 (2M+H)⁺.

Exemplo Referencial 82

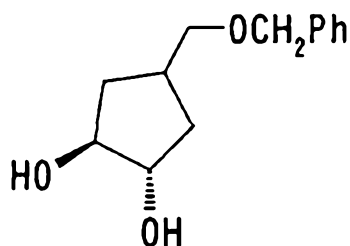
N-[(1R*,2R*)-2-amino-4-metóxi-ciclo-pentil]-5-cloro-indol-2-
carboxamida (mistura de estereoisômeros da posição 4):



O composto obtido no Exemplo Referencial 81 (470
 5 mg) foi colocado em suspensão em N,N-dimetil-formamida (5
 ml), e adicionou-se trietil-amina (0,966 ml) e 5-cloro-
 indol-2-carboxilato de p-nitro-fenila (805 mg). A mistura
 foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. Depois
 disso, o solvente foi removido por destilação sob pressão
 10 reduzida, adicionou-se cloreto de metileno e uma solução
 aquosa saturada de bicarbonato de sódio, para conduzir
 separação de líquidos, e uma camada orgânica foi secada
 sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 15 por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto
 de metileno 1:9), para obter o composto do título (268 mg).

Exemplo Referencial 83

(1R*,2R*)-4-[(benzilóxi)-metil]-1,2-ciclo-pentanodiol
(mistura de estereoisômeros da posição 4):



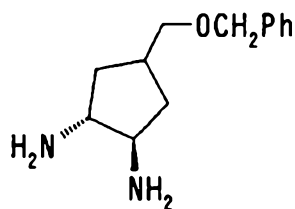
O composto do título foi obtido benzilando 4-hidróxi-metil-1-ciclo-pentano (J. Heterocycl. Chem. 26:451, 1989) com brometo de benzila e depois reagindo o produto com ácido fórmico/peróxido de hidrogênio, de uma maneira similar
5 àquela do Exemplo Referencial 79.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44–1,52 (1H,m), 1,77–1,85 (1H,m), 1,89–1,97 (1H,m), 2,25–2,35 (1H,m), 2,46–2,58 (1H,m), 3,40–3,50 (2H,m), 3,89 (1H,br,s), 4,08 (1H,br,s), 4,54 (2H,s), 7,27–7,39 (5H,m).

10 MS (FAB) m/z: 223 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 84

(1R*,2R*)-4-[(benzilóxi)-metil]-1,2-ciclo-pentano-diamina
(mistura de estereoisômeros da posição 4):

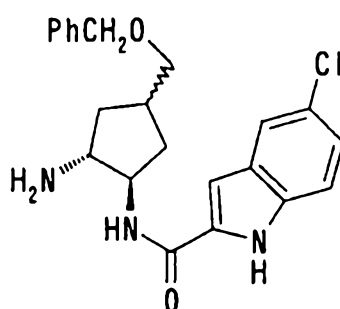


(1R*,2R*)-4-benzilóxi-metil-1,2-diazido-ciclo-
15 pentano foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 83, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 80. O composto do título foi obtido de uma

maneira similar àquela do Exemplo Referencial 81, sem purificar este produto.

Exemplo Referencial 85

5 N-[(1R*,2R*)-2-amino-4-[(benzilóxi)-metil]-ciclo-pentil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (mistura de estereoisômeros da posição 4):



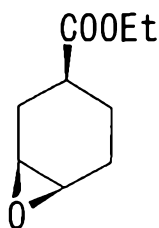
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 84, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 59.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,07-1,15(0,5H,m), 1,26-1,35(0,5H,m), 1,47-1,55(0,5H,m), 1,61-1,79(1H,m), 1,83-1,92(0,5H,m), 1,99-2,10(0,5H,m), 2,12-2,20(0,5H,m), 2,27-2,40(1H,m), 3,10-3,20(1H,m), 3,33-3,39(2H,m), 3,81-3,92(1H,m), 4,48(2H,s), 7,13-7,20(2H,m), 7,22-7,39(5H,m), 7,43(1H,d,J=8,5Hz), 7,69(1H,
15 d,J=2,2Hz), 8,34(1H,t,J=7,1Hz).

MS (FAB) m/z: 398 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 86

(1R*,3R*,6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano-3-carboxilato de etila:

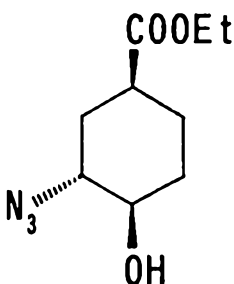


(1R*,4R*,5R*)-4-iodo-6-oxabicyclo[3.2.1] -octan-7-
 ona (J. Org. Chem. 61:8687, 1996) (14,3 g) foi dissolvida em
 etanol (130 ml), adicionou-se uma solução aquosa 2 N de
 hidróxido de sódio (34,5 ml) sob resfriamento com gelo, e a
 5 mistura foi então agitada à temperatura ambiente por 7 h.
 Depois disso, o solvente foi removido por destilação sob
 pressão reduzida, adicionou-se água ao resíduo para conduzir
 extração com cloreto de metileno, e o extrato foi secado
 sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 10 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de
 etila 83:17), para obter o composto do título (6,54 g).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25(3H,t,J=7,1Hz), 1,50-1,70(2H,m), 1,71-
 1,82(1H,m), 2,08-2,28(4H,m), 3,16(2H,s), 14,12(2H,q,J=7,1
 15 Hz).

Exemplo Referencial 87

(1R*,3R*,6S*)-3-azido-4-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de

etila:

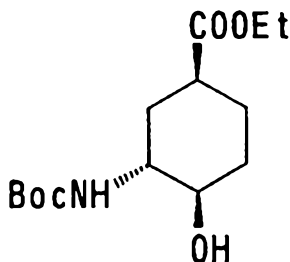


O composto obtido no Exemplo Referencial 86 (13,6 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (100 ml), adicionou-se sucessivamente cloreto de amônio (6,45 g) e azida de sódio (7,8 g) à temperatura ambiente, e a mistura
 5 foi então agitada a 75 °C por 12 h. O solvente foi concentrado até cerca de 1/3 do volume, e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila, conduzindo agitação por 3 min. A camada orgânica resultante foi separada, lavada com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e
 10 uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do
 15 título (15,8 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,37-1,67 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,04-2,18 (2H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz).

Exemplo Referencial 88

20 (1R*,3S*,4S*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



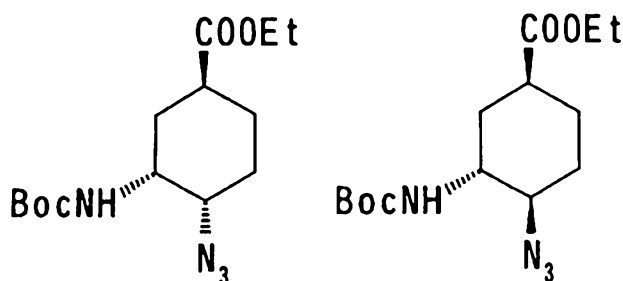
O composto obtido no Exemplo Referencial 87 (100 mg) e dicarbonato de di-t-butila (133 mg) foram dissolvidos em acetato de etila (12 ml) e adicionou-se uma quantidade catalítica de 10% de paládio sobre carvão, agitando a
 5 mistura à temperatura ambiente por 12 h em uma atmosfera de hidrogênio. Depois disso, os insolúveis foram removidos por filtração, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de
 10 etila 3:1), para obter o composto do título (145 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38–1,57 (2H, m), 1,86–1,95 (1H, m), 2,05–2,17 (1H, m), 2,29–2,39 (2H, m), 2,61–2,68 (1H, m), 3,25–3,66 (3H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,53 (1H, br, s).

15

Exemplo Referencial 89

(1R*,3S*,4R*)-4-azido-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de etila e (1R*,3S*,4S*)-4-azido-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 88 (16 g)
 20 e trietil-amina (38 ml) foram dissolvidos em cloreto de metileno (150 ml), a solução foi resfriada até -78 °C, e

adicionou-se cloreto de metano-sulfonila (13 ml) em gotas na mesma temperatura. Depois de agitar por 15 min na mesma temperatura, a mistura foi aquecida até 0 oC e agitada por 30 min e depois por 2 h à temperatura ambiente. Depois
 5 disso, adicionou-se ácido clorídrico 0,1 N, a mistura foi diluída com cloreto de metileno, a camada orgânica resultante foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de
 10 magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter (1R*,3S*,4S*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-[(metano-sulfonil)oxi]-ciclo-hexano-carboxilato de etila bruto.

O produto obtido acima foi dissolvido em N,N-
 15 dimetil-formamida (100 ml), e adicionou-se azida de sódio (18 g) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 75 oC e agitada por 12 h. O solvente foi concentrado até cerca de 1/3 do volume, e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila, conduzindo agitação por 3 min. A camada
 20 orgânica resultante foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por
 25 cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter os compostos do título.
 forma-[(1R*,3S*,4R*) (6,74 g) e forma-(1R*,3S*,4S*) (1,32 g)],
 forma - (1R*,3S*,4R*):

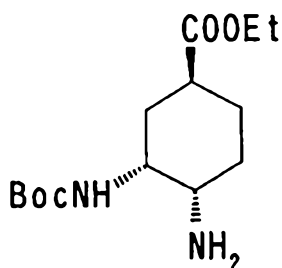
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38–2,33 (6H, m), 2,57–2,68 (1H, m), 3,77–4,20 (4H, m), 4,63 (1H, br, s).

forma - (1R*, 3S*, 4S*):

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53–2,30 (6H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 3,42–3,72 (2H, m), 4,15 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,67 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 90

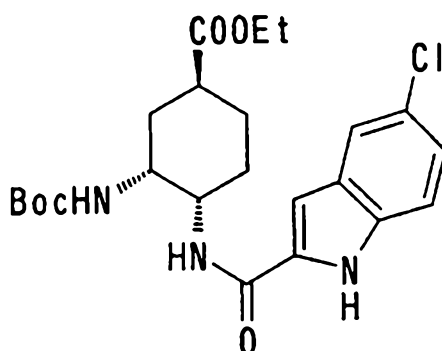
(1R*, 3S*, 4R*)-4-amino-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



O (1R*, 3S*, 4R*)-4-azido-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de etila obtido no Exemplo Referencial 89 (5,4 g) foi dissolvido em um solvente misto de etanol (10 ml) e acetato de etila (10 ml), e adicionou-se uma quantidade catalítica de 10% de paládio sobre carvão, agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h em uma atmosfera de hidrogênio. Depois de remover os insolúveis por filtração, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para dar o composto do título (4,7 g).

Exemplo Referencial 91

(1R*, 3S*, 4R*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 90 (4,62 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (50 ml), adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (3,63 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (2,43 g) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (3,45 g) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 12 h. Depois de adicionar ácido clorídrico 0,1 N, e extrair a mistura com cloreto de metileno, a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 2:3), para obter o composto do título (5,3 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26(3H,t,J=7,1Hz), 1,43(9H,s), 1,35– 2,46 (7H,m), 3,91–4,02(1H,m), 4,10–4,22(2H,m), 4,79(1H,br,s), 6,79(1H,s), 7,18–7,40(2H,m), 7,59(1H,s), 8,00(1H,br,s), 9,13 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 92

(1S,3S,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano-3-carboxilato de etila:

A (1S,4S,5S)-4-iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]-octan-7-ona (J. Org. Chem. 61:8687, 1996) (89,3 g) foi colocada em suspensão em etanol (810 ml), adicionou-se uma solução aquosa 2 N de hidróxido de sódio (213 ml), e a mistura foi então agitada à temperatura ambiente por 3 h. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, e
10 adicionar água ao resíduo para conduzir a extração com cloreto de metileno, o extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 17:3), para obter o composto do título (41,3 g).
15 $[\alpha]_{D25} = -58^{\circ}$ (C = 1,0, clorofórmio).

Exemplo Referencial 93

(1S,3R,4R)-3-azido-4-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de etila:

20 O composto obtido no Exemplo Referencial 92 (41 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (300 ml), adicionou-se sucessivamente cloreto de amônio (19,3 g) e azida de sódio (23,5 g) à temperatura ambiente, e a mistura foi então agitada a 76 °C por 13 h. A mistura da reação foi filtrada,
25 o filtrado foi concentrado, o produto captado anteriormente pelo filtro foi colocado no resíduo, e adicionou-se água para dissolver o produto coletado. A solução foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi

lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (51,5 g).

5 $[\alpha]_{D25} = +80$ (C = 1,0, clorofórmio).

Exemplo Referencial 94

(1S,3R,4R)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-hidróxi-ciclo-
hexano-carboxilato de etila:

O composto obtido no Exemplo Referencial 93 (51,2
10 g) e dicarbonato de di-t-butila (68,1 g) foram dissolvidos em acetato de etila (1.000 ml), adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (5,0 g), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente sob uma pressão de hidrogênio de 7 kg/cm². Depois de remover os insolúveis por filtração,
15 remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1 → 3:1), e adicionou-se hexano solidificá-lo e obter o composto do título (46,9 g).

20 $[\alpha]_{D25} = +250$ (C = 1,0, clorofórmio).

Exemplo Referencial 95

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-
hexano-carboxilato de etila e (1S,3R,4R)-4-azido-3-[(t-
butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de etila:

25 O composto obtido no Exemplo Referencial 94 (53,5 g) e trietil-amina (130 ml) foram dissolvidos em cloreto de metileno (500 ml), e adicionou-se cloreto de metano-sulfonila (42 ml) em gotas por 20 min sob resfriamento em

uma temperatura entre -10 oC e -15 oC. Depois de agitar por 20 min na mesma temperatura, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente em 2 h. A mistura da reação foi resfriada até 0 oC, adicionou-se ácido clorídrico 0,5 N (800
5 ml) em gotas, e a mistura foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por
10 destilação sob pressão reduzida, para obter o (1S,3R,4R)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-[(metil-sulfonil)oxi]-ciclohexano-carboxilato de etila bruto.

O produto bruto obtido acima foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (335 ml), e adicionou-se azida de
15 sódio (60,5 g), agitando a mistura em uma temperatura entre 65 oC e 75 oC por 16 h. A mistura da reação foi filtrada, o filtrado foi concentrado, removendo por destilação 250 ml do solvente, o produto captado pelo filtro foi colocado no resíduo, captado anteriormente pelo filtro foi colocado no
20 resíduo, e o produto coletado foi dissolvido em água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
25 foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter os compostos do título.

forma - [(1S,3R,4S) (18,4 g) e forma - (1S,3R,4R) (3,3 g)].

forma - (1S,3R,4S): $[\alpha]_D^{25} = +62^\circ$ (C=1,0, clorofórmio).

forma - (1S,3R,4R): $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ (C=1,0, clorofórmio).

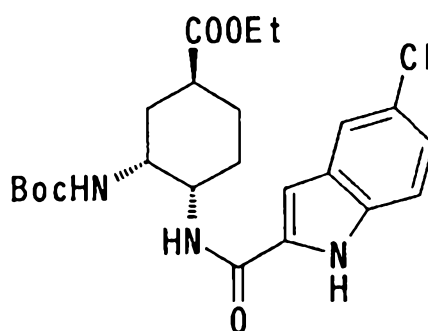
Exemplo Referencial 96

(1S,3R,4S)-4-amino-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-
 5 hexano-carboxilato de etila:

O composto obtido no Exemplo Referencial 95 (4,0 g) foi dissolvido em um solvente misto de etanol (150 ml) e acetato de etila (150 ml), e adicionou-se uma quantidade catalítica de 5% de paládio sobre carvão (0,5 g), agitando a
 10 mistura à temperatura ambiente por 17 h em uma atmosfera de hidrogênio (5kg/cm²). Depois de remover os insolúveis por filtração, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para dar o composto do título (4,2 g).

Exemplo Referencial 97

15 (1S,3R,4S)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



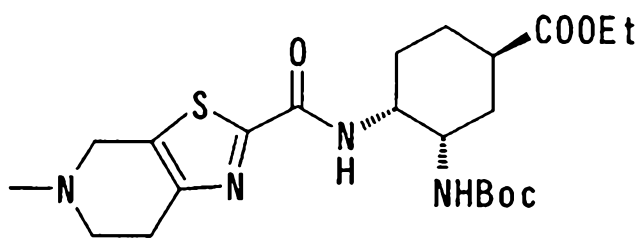
O composto obtido no Exemplo Referencial 96 (4,2 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (50 ml), adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (3,33 g), 1-hidróxi-
 20 benzotriazol monoidratado (2,52 g) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (3,15 g) à

temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 12 h. Depois de adicionar ácido clorídrico 0,1 N, e extrair a mistura com cloreto de metileno, a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:1), para obter o composto do título (4,36 g).

$[\alpha]_{D25} = -27^\circ$ (C = 1,0, clorofórmio).

Exemplo Referencial 98

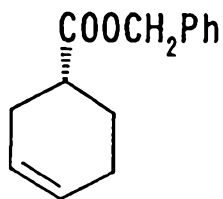
(1R*,3S*,4R*)-4-amino-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 90 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 91.

Exemplo Referencial 99

3-ciclo-hexano-1-carboxilato de benzila:

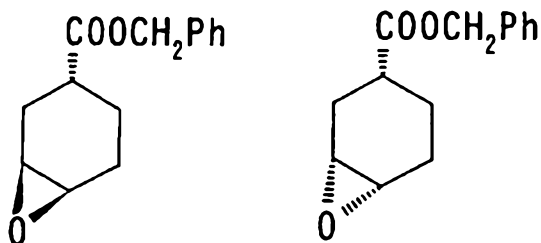


O ácido (±)-ciclo-hexeno-1-carboxílico (50 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (550 ml), e adicionou-se trietil-amina (170 ml) e brometo de benzila (61 ml) sob resfriamento com gelo, agitando a mistura à temperatura ambiente por 12 h. Adicionou-se água, a extração foi conduzida com acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (70,8 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,66–1,76 (1H,m), 2,00–2,13 (3H,m), 2,27–2,29 (2H,m), 2,58–2,65 (1H,m), 5,13 (2H,s), 5,66 (2H,br,s), 7,29–7,38 (5H,m).

Exemplo Referencial 100

(1R*,3S*,6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano-3-carboxilato de benzila:

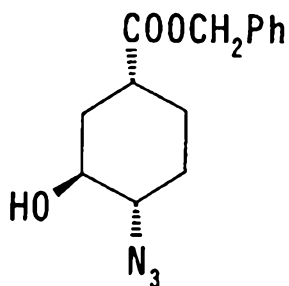


O composto obtido no Exemplo Referencial 99 (40 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (500 ml) e adicionou-se ácido m-cloro-perbenzóico (86 g) sob resfriamento com gelo, agitando a mistura por 2 h. Depois de adicionar uma
 5 solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10%, conduzindo agitação por 20 min, uma camada orgânica foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente
 10 foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:9), para obter o composto do título (23,4 g) e (1R*,3R*,6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano-3-carboxilato de benzila.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39-1,49 (1H,m), 1,75-1,82 (1H,m), 1,90-2,04 (3H,m), 2,30 (1H,dd, J=14,9, 4,9Hz), 2,54-2,61 (1H,m), 3,12-3,14 (1H,m), 3,22-3,24 (1H,m), 5,12 (2H,s), 7,30-7,39 (5H,m).
 MS (FAB) m/z: 233 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 101

20 (1R*,3S*,4S*)-4-azido-3-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de benzila:

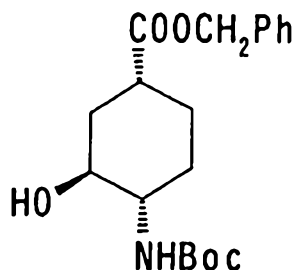


O composto do Exemplo Referencial 100 (52,3 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (1.000 ml), adicionou-se cloreto de amônio (21,9 g) e azida de sódio (18,1 g), e a mistura foi aquecida até 70 °C e agitada por 24 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se água, para conduzir a extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (61,8 g).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,51–1,66 (2H,m), 1,91–1,98 (1H,m), 2,07–2,10 (1H,m), 2,27–2,32 (1H,m), 2,51–2,52 (1H,m), 2,81–2,86 (1H,m), 3,30–3,36 (1H,m), 3,70–3,75 (1H,m), 5,13 (2H,s), 7,30–7,39 (5H,m).

15

Exemplo Referencial 102

(1R*,3S*,4S*)-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-hidróxi-ciclohexano-carboxilato de benzila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 101 (5,27 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (25 ml), e adicionou-se trifenil-fosfina (5,53 g) e água (0,55 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h. Adicionou-se

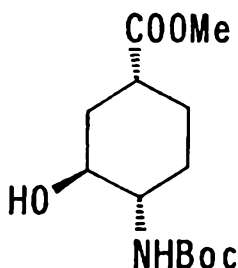
dicarbonato de di-t-butila (4,82 g) à mistura da reação, continuando a agitar por mais 2 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 5 (hexano:acetato de etila 2:1), para obter o composto do título (6,22 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44(9H,s), 1,59–1,66(2H,m), 1,88–2,00(2H,m), 2,29–2,32(1H,m), 2,80–2,85(1H,m), 3,02(1H,br,s), 3,42(1H,br,s), 3,59–3,65(1H,m), 4,56(1H,br,s), 5,12(2H,q,J=12,5Hz), 7,30–7,38(5H,m).

MS (FAB) m/z: 350 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 103

(1R*,3S*,4S*)-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-hidróxi-ciclohexano-carboxilato de metila:



15 O composto obtido no Exemplo Referencial 102 (2,54 g) foi dissolvido em acetato de etila (15 ml), e adicionou-se uma quantidade catalítica de 10% de paládio sobre carvão à solução. A mistura foi agitada em uma corrente de hidrogênio à temperatura ambiente por 20 h. Depois de
 20 remover o catalisador por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para dar o ácido

(1R*,3S*,4S*)-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-hidróxi-ciclo-hexano-carboxílico, como um óleo incolor. O óleo foi dissolvido em uma mistura de metanol (8 ml) e tolueno (15 ml), à qual adicionou-se uma solução 2 N de trimetil-silil-diazometano em hexano sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. Depois de remover o solvente por pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1), para obter o composto do título (1,82 g).

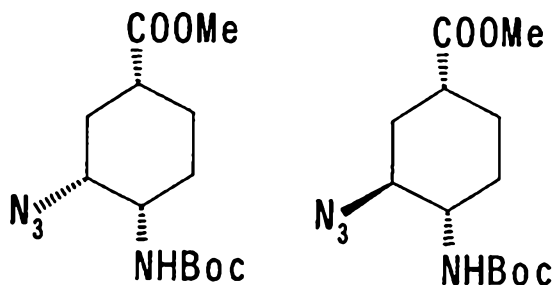
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H,s), 1,36–2,32 (7H,m), 2,74–2,82 (1H,m), 3,04 (1H,br,s), 3,33–3,47 (1H,m), 3,55–3,65 (1H,m), 3,68 (3H,s), 4,56 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 274 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 104

(1R*,3R*,4S*)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de metila e (1R*,3S*,4S*)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 103 (1,81 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (36 ml), e adicionou-se trietil-amina (4,6 ml) e cloreto de metano-

sulfonila (1,63 ml) a -78 oC. Depois de 30 min, a mistura foi aquecida até 0 oC e agitada por 30 min. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N, a extração foi conduzida com cloreto de metileno, e a camada orgânica resultante foi lavada com
 5 solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter (1R*,3S*,4S*)-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-[(metil-sulfonil)oxi]-ciclo-hexano-carboxilato de metila.

10 O produto bruto obtido acima foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (23 ml), adicionou-se azida de sódio (1,29 g), e a mistura foi aquecida até 70 oC e agitada por 12 h. Adicionou-se água à mistura da reação, a extração foi conduzida com acetato de etila, e a camada orgânica
 15 resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 3:17), para
 20 obter (1R*,3S*,4S*)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxilato (85 mg) e (1R*,3R*,4S*)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)amino]ciclo-hexano-carboxilato de metila (590 mg).

forma - (1R*,3R*,4S*): RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H,s), 1,35-
 25 2,35 (7H,m), 2,45-2,55 (1H,m), 3,73 (3H,s), 3,67-3,84 (2H,m), 4,70 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 299 (M±H)⁺.

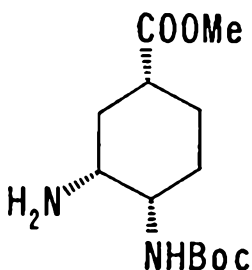
forma - (1R*,3S*,4S*): RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H,s), 1,56-

2,25 (7H,m), 2,68–2,80 (1H,m), 3,70 (3H,s), 3,48–3,68 (2H,m),
4,56 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 299 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 105

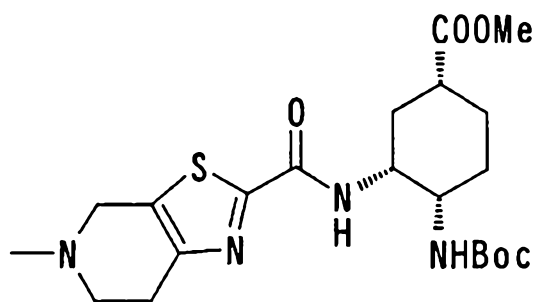
- 5 (1R*,3R*,4S*)-3-amino-4-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-ciclo-
hexano-carboxilato de metila:



O composto (1R*,3R*,4S*) (230 mg) obtido no
Exemplo Referencial 104 foi dissolvido em acetato de etila
(8 ml), e adicionou-se uma quantidade catalítica de 10% de
10 paládio sobre carvão, agitando a mistura à temperatura
ambiente por 20 h em uma atmosfera de hidrogênio. Os
insolúveis foram removidos por filtração, e o filtrado foi
concentrado sob pressão reduzida, para obter o composto do
título (220 mg).

- 15 Exemplo Referencial 106

(1R*,3R*,4S*)-4-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-3-{[(5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il-carbonil]-
amino}-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



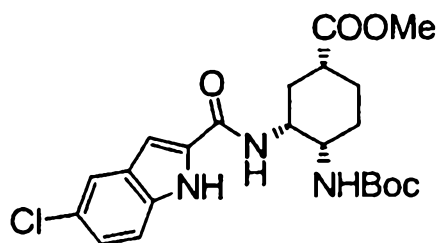
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 105 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46(9H,s), 1,53-1,95(5H,m), 2,17-2,24(1H,m), 2,50(3H,s), 2,50-2,53(1H,m), 2,80-2,96(4H,m), 3,67(3H,s), 3,69-3,74(1H,m), 4,10(2H,br,s), 4,88(1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 453(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 107

(1R*,3R*,4S*)-4-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-3-{[(5-metil-cloro-indol-2-il)carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 105, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,33 (9H, s), 1,42–2,47 (6H, m), 2,78–2,88 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,86–4,15 (2H, m), 4,65–4,75 (1H, m), 6,86 (1H, br, s), 7,18–7,38 (2H, m), 7,57–7,61 (1H, m), 8,32 (1H, br, s).
MS (ESI) m/z: 450 (M+H)⁺.

5 Exemplo Referencial 108

(1S,3R,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano-3-carboxilato de benzila:

1) O (1R)-3-ciclo-hexeno-1-carboxilato de benzila foi obtido a partir do ácido (1R)-3-ciclo-hexeno-1-carboxílico (J. Am. Chem. Soc. 100:5199, 1978), de uma
10 maneira similar àquela do Exemplo Referencial 99.

2) O composto do título foi obtido a partir do produto descrito acima, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 100.

15 MS (FAB) m/z: 233 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 109

(1S,3S,4S)-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de benzila:

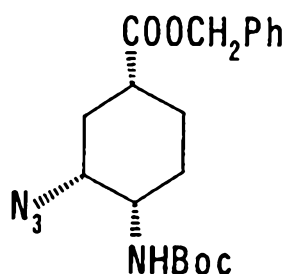
1) O (1R,3S,4S)-4-azido-3-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de benzila foi obtido a partir do composto
20 obtido no Exemplo Referencial 108, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 101.

2) O composto do título foi obtido a partir do produto descrito acima, de uma maneira similar àquela do
25 Exemplo Referencial 102.

MS (FAB) m/z: 350 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 110

(1R, 3R, 4S)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-
hexano-carboxilato de benzila:



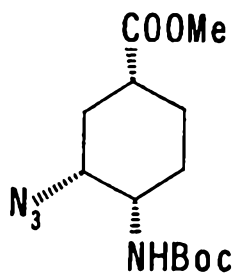
O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 109, de uma maneira
 similar àquela do Exemplo Referencial 104.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,52–1,66 (2H, m), 1,83–2,01
 (3H, m), 2,20–2,28 (1H, m), 2,51–2,54 (1H, m), 3,77 (2H, br, s),
 4,70 (1H, br, s), 5,15 (2H, ABq, J=12, 2Hz), 7,33–7,38 (5H, m).

10 MS (FAB) m/z: 375 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 111

(1R, 3R, 4S)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-
hexano-carboxilato de metila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 110 (3,5
 15 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (130 ml) e adicionou-se

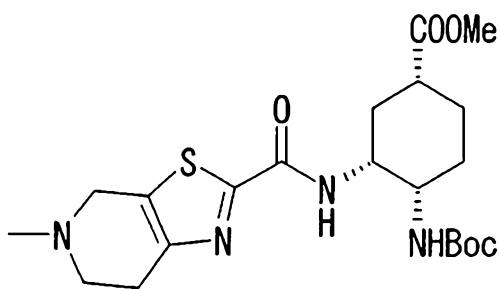
água (16 ml) e hidróxido de lítio (291 mg) sob resfriamento com gelo. Depois de 10 min, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, continuando a agitar. Depois de 20 h, a reação foi interrompida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi submetido a uma cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:20), para obter o ácido (1R,3R,4S)-3-azido-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico (3,34 g), como um óleo amarelo-pálido. Este produto foi dissolvido em metanol (18 ml) e tolueno (64 ml), adicionou-se uma solução de trimetil-silil-diazometano 2 N em hexano, sob resfriamento com gelo. Depois de 10 min, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e aquecida por 2 h. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (3,35 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,45 (9H,s), 1,57-1,63 (2H,m), 1,82-1,85 (1H,m), 1,95-1,99 (2H,m), 2,20-2,28 (1H,m), 2,48-2,51 (1H,m), 3,73 (3H,s), 3,78 (2H,br,s), 4,70-4,72 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 299 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 112

(1R,3R,4S)-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il-carbonil]-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



1) O (1R, 3R, 4S)-3-amino-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]ciclo-hexano-carboxilato de metila foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 111, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 105.

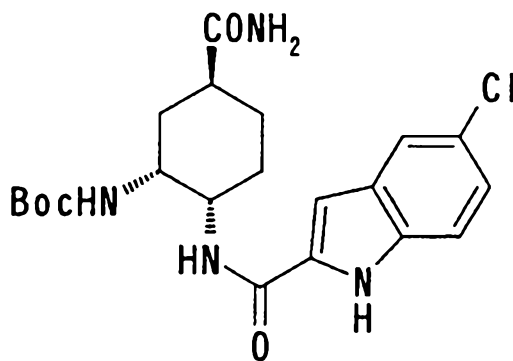
5 2) O composto do título foi obtido a partir do produto descrito acima e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 106.

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 113

(1R*, 2S*, 5S*)-5-amino-carbonil-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de t-butila:



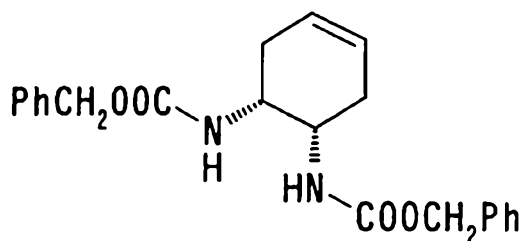
O composto obtido no Exemplo Referencial 91 (590

mg) foi dissolvido em um solvente misto de etanol (3 ml) e tetraidrofurano (6 ml), adicionou-se uma solução 1 N de hidróxido de sódio (2,5 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 12 h. O solvente foi removido por destilação, para obter sódio (1R*,3S*,4R*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-hexano-carboxilato. Este produto foi colocado em suspensão em N,N-dimetil-formamida (4 ml), adicionou-se dicarbonato de di-t-butila (654 mg) e bicarbonato de amônio (1 g) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 18 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se água, para conduzir a extração com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3), para obter o composto do título (82 mg).

MS (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 114

(1R, 6S)-[[(benzilóxi)-carbonil]-amino]-3-ciclo-hexen-1-il-carbamato de benzila:



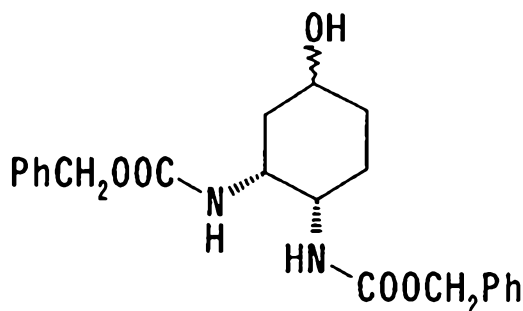
O cloridrato de 4-ciclo-hexeno-1,2-diamina (4,0 g) foi dissolvido em um solvente misto de água (20 ml) e acetonitrila (20 ml), adicionou-se cloro-formiato de benzila (7,66 ml) e carbonato de potássio (14,9 g), e a mistura foi
 5 agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura da reação foi vertida sobre água, para conduzir extração com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 10 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno), para obter o composto do título (8,22 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,03 (2H, m), 2,53 (2H, d, J=17,1 Hz), 3,77 (2H, m), 5,03 (2H, q, J=12,3 Hz), 5,09 (2H, q, J=12,3 Hz), 5,59 (2H, s),
 15 7,32 (10H, m).

MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 115

(1R*,2S*)-2-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-5-hidróxi-ciclo-hexil-carbamato de benzila:



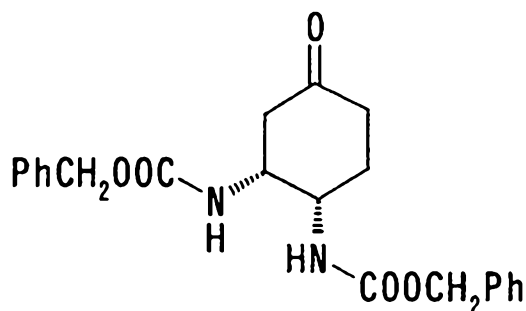
g) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (70 ml), adicionou-se complexo de sulfeto de dimetila e borano (7,4 ml) a 0 °C, e a mistura foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente e agitada por 14 h. Adicionou-se gelo
 5 à mistura da reação, para decompor o excesso de borano, e adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio a 30% (80 ml), agitando a mistura por 1 h como ela está. A mistura da reação foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa
 10 saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 2:1), para obter o composto do título (9,2 g).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,98(1H,m), 2,08(1H,m), 2,30(1H,m), 3,43(2H,m), 3,73(1H,m), 5,06(6H,m), 7,32(10H,s).

MS (ESI) m/z: 399(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 116

20 (1R*,2S*)-2-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-5-oxo-ciclo-
hexil-carbamato de benzila



Adicionou-se sulfóxido de dimetila (8,2 ml) a uma

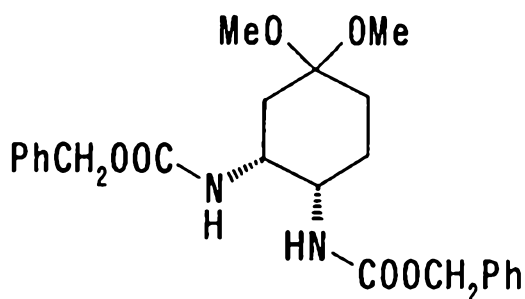
solução de cloreto de oxalila (9,9 ml) em cloreto de metileno (90 ml) a -60 oC, e adicionou-se uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 115 (9,2 g) em tetraidrofurano (90 ml) foi adicionada à mistura de uma só vez. Depois de 1 h, a temperatura da mistura foi elevada para -40 oC, e adicionou-se trietil-amina (26 ml) de uma só vez. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente como ela estava, e foi agitada por 3 h. A mistura da reação foi vertida sobre água e extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:1), para obter o composto do título (8,0 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,27-2,43 (4H,m), 2,78 (1H,dd,J=14,4,3,9Hz), 3,86 (2H,m), 5,08 (4H,m), 5,22 (2H,m), 7,32 (10H,m).

MS (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 117

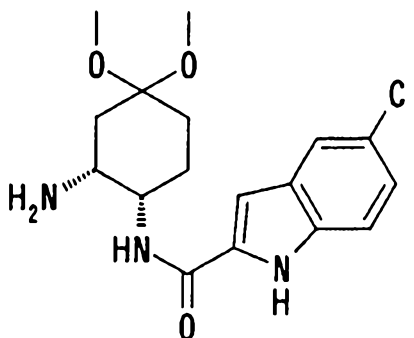
(1R*,2S*)-2-[[(benzilóxi)-carbonil]-amino]-5,5-dimetóxi-ciclo-hexil-carbamato de benzila



O composto obtido no Exemplo Referencial 116 (3,89 g) foi dissolvido em um solvente misto de metanol (15 ml) e tetraidrofurano (15 ml), adicionou-se 2,2-dimetóxi-propano (10,7 ml) e ácido p-tolueno-sulfônico (187 mg), e a mistura
 5 foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. O solvente foi concentrado, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, para conduzir extração com acetato de etila. Depois de lavar a camada orgânica resultante com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secar sobre
 10 sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:2), para obter o composto do título (3,54 g).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30–1,41 (4H, m), 1,93 (1H, m), 2,38 (1H, m),
 15 3,19 (6H, s), 3,46 (1H, m), 3,59 (1H, m), 5,03 (2H, q, J=12,5 Hz), 5,09 (2H, q, J=12,5 Hz), 7,32 (10H, s).

Exemplo Referencial 118

N-[(1R*,2S*)-2-amino-4,4-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-
indol-2-carboxamida e N-[(1R*,2S*)-2-amino-5,5-dimetóxi-
 20 ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida



O composto obtido no Exemplo Referencial 117 (1,45

g) foi dissolvido em metanol (12 ml), e adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (290 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h em uma atmosfera de hidrogênio. Adicionou-se mais paládio a 10% sobre carvão (290 mg) e metanol (10 ml), agitando a mistura por 8 h. A mistura da reação foi filtrada através de Celite, licor-mãe foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml). Adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (320 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (377 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (301 mg) e N-metil-morfolina (360 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. A mistura da reação foi vertida sobre uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi isolado e purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 93:7), para obter N-[(1R*,2S*)-2-amino-4,4-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (ou N-[(1R*,2S*)-2-amino-5,5-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida) (98 mg) e N-[(1R*,2S*)-2-amino-5,5-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (ou N-[(1R*,2S*)-2-amino-4,4-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida) (105 mg).

N-[(1R*,2S*)-2-amino-4,4-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45-1,50 (2H,m), 2,06-2,10 (2H,m), 2,34 (1H, d, J=13,1Hz), 2,78 (1H,dt, J=2,9, 13,1Hz), 3,18 (3H,s), 3,23 (3H,s), 3,75-3,77 (1H,m), 6,24 (1H,d, J=8,3Hz), 6,79 (1H,s), 7,23 (1H,dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,35 (1H,d, J=8,8Hz), 7,60 (1H,d, J=8,8Hz), 9,53 (1H,br, s).

MS (ESI) m/z: 352 (M±H)⁺.

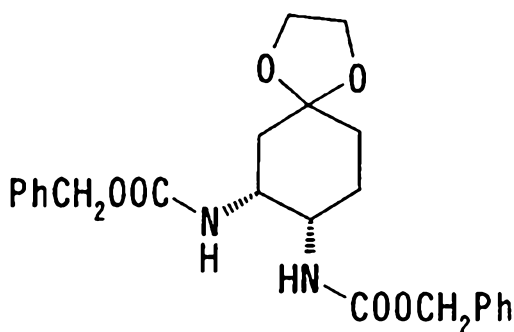
N-[(1R*,2S*)-2-amino-5,5-dimetóxi-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,83-1,87 (1H,m), 1,97-2,01 (1H,m), 2,39 (1H, br, J=13,2 Hz), 2,86-2,90 (1H,m), 3,22-3,28 (10H,m), 4,00-4,02 (1H,m), 6,77 (1H,s), 7,23 (1H,d, J=8,5Hz), 7,37 (1H,d, J=8,5Hz).

MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 119

(7R*,8S*)-7-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-1,4-dioxaespiro [4.5]-dec-8-il-carbamato de benzila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 116 (4,0 g) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (30 ml) e adicionou-se etilenoglicol (5,6 ml) e ácido p-tolueno-sulfônico (192 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 17 h. A mistura da reação foi vertida sobre uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e

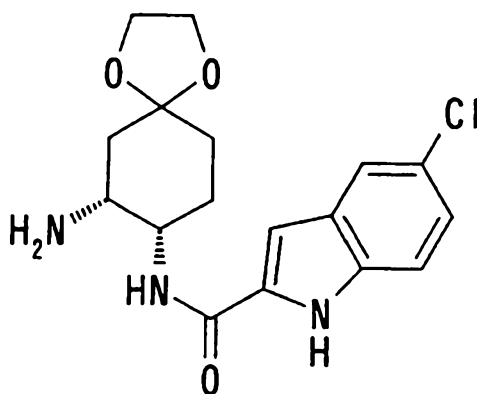
extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:1), para obter o composto do título (4,23 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,65–1,71 (4H, m), 2,00 (1H, m), 2,11 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,93 (4H, s), 5,03 (2H, q, J=12,2 Hz), 5,08 (2H, q, J=12,2 Hz), 7,32 (10H, s).

MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 120

N-[(7R*,8S*)-7-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-8-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida e N-[(7R*,8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-7-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida:



N-[(7R*,8S*) -7- amino-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-8-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida (ou N-[(7R*,8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-7-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida) e N-[(7R*,8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-7-il]-5-

cloro-indol-2-carboxamida (ou N-[(7R*,8S*)-7-amino-1,4-dioxaespiro[4.5]-dec-8-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida)

foram obtidos a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 119, de uma maneira similar àquela do Exemplo 5 Referencial 118.

N-[(7R*,8S*)-7-amino-1,4-dioxaespiro[4.5]-dec-8-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida (ou N-[(7R*,8S*)-8-amino-1,4-dioxaespiro[4.5]-dec-7-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida):

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,68-1,81 (4H,m), 2,11 (2H,m), 2,87 (1H,td,J= 3,9, 11,2Hz), 3,77 (1H,m), 3,97 (4H,s), 6,27 (1H,d,J=7,6Hz), 6,80 (1H,s), 7,24 (1H,d,J=9,0Hz), 7,35 (1H,d,J=9,0Hz), 7,61 (1H,s), 9,47 (br,s,1H).

MS (ESI) m/z: 350 (M+H)⁺.

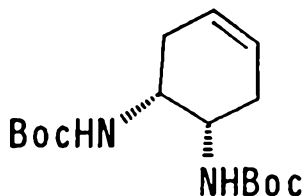
N-[(7R*,8S*)-8-amino-1,4-dioxaespiro[4.5]-dec-7-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida (ou N-[(7R*,8S*)-7-amino-1,4-dioxaespiro[4.5]-dec-8-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida):

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,65 (2H,m), 1,88 (1H,m), 1,96 (1H,m), 2,31 (1H,dd,J=12,9, 3,2Hz), 2,96 (1H,m), 3,98 (1H,m), 4,02 (4H,s), 4,12 (1H,m), 6,77 (1H,s), 7,06 (1H,br,s), 7,23 (1H,dd,J=8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H,d,J=8,8Hz), 7,62 (1H,d,J=2,0Hz), 9,49 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 350 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 121

(1R,6S)-6-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-3-ciclo-hexen-1-il-carbamato de t-butila:

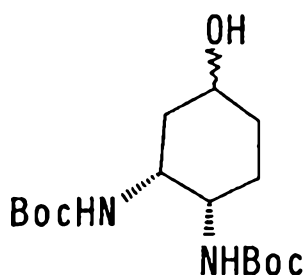


O cloridrato de cis-4-ciclo-hexeno-1,2-diamina (4,0 g) foi dissolvido em um solvente misto de água (40 ml) e acetonitrila (40 ml), e adicionou-se carbonato de di-t-butila (11,8 g) e trietil-amina (12 ml), e a mistura foi
 5 agitada à temperatura ambiente por 4,5 h. A mistura da reação foi vertida sobre água para conduzir extração com cloreto de metileno, e a camada de cloreto de metileno resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O
 10 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (6,12 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (18H, s), 1,98 (2H, dd, J=9,3, 15,9 Hz),
 15 2,48 (2H, br, d, J=15,9 Hz), 3,66 (2H, br, s), 4,88 (2H, br, s), 5,58 (2H, d, J=2,7 Hz).

Exemplo Referencial 122

(1R*,2S*)-2-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-hidróxi-ciclo-hexil-carbamato de t-butila (mistura de estereoisômeros):



20 O composto obtido no Exemplo Referencial 121 (6,1 g) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (40 ml), e

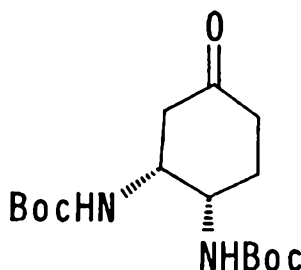
adicionou-se complexo de sulfeto de dimetila e borano (2,22 ml) sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada por 16 h enquanto ela era aquecida gradualmente até a temperatura ambiente como ela estava. Adicionou-se gelo à mistura da
 5 reação, e adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 30% (50 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2 h como ela está. A mistura da reação foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e
 10 secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:2 → 2:1), para obter o composto do título (6,1 g).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,83–1,67 (5H, m), 2,15 (1H, m), 2,22 (1H, s), 3,34 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,15 (1H, s), 4,98 (1H, q, J=9, OHz), 5,02 (1H, q, J=9, OHz).

MS (ESI) m/z: 331 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 123

20 (1R*,2S*)-2-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-oxo-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



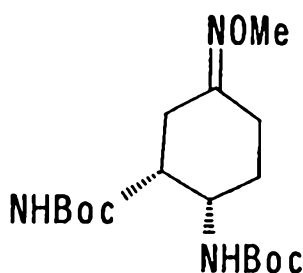
Dissolveu-se cloreto de oxalila (8,2 ml) e sulfóxido de dimetila (6,8 ml) em cloreto de metileno (100 ml) a -60 °C, e adicionou-se uma solução do composto (mistura de estereoisômeros) do composto obtido no Exemplo 5 Referencial 122 (6,32 g) em tetraidrofurano (80 ml), de uma só vez, e a mistura foi agitada por 1 h. A temperatura da mistura foi elevada até -40 °C, e adicionou-se trietil-amina (21 ml). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi vertida sobre 10 água e extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em 15 sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:1), para obter o composto do título (3,8 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,44 (9H, s), 2,24–2,36 (3H, m), 2,39–2,44 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J=14,6,2,9 Hz), 3,66–3,81 (2H, m), 4,95–4,90 (1H, m), 4,97–5,03 (1H, m).

20

Exemplo Referencial 124

(1R*,2S*)-2-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-(metóxi-imino)-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 123 (1,5 g) foi dissolvido em metanol (30 ml), e adicionou-se cloridrato de O-metil-hidroxamina (572 mg) e piridina (737 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 17 h.

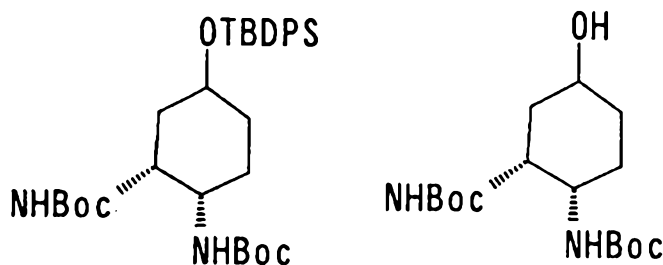
5 Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se água para conduzir extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão
10 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (1,52 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (18H, s), 1,64 (1H, m), 2,16 (2H, m), 2,44 (1H, m), 3,45–3,63 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,93 (1H, m).

15

Exemplo Referencial 125

(1R*,2S*)-2-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-[[t-butil-(difenil)-silil]oxi]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila
(Estereoisômero A):



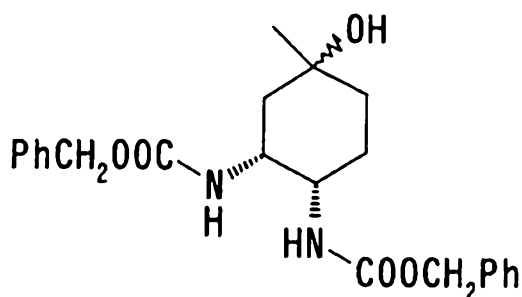
O composto do título foi obtido a partir do
20 composto (mistura de estereoisômeros) obtido no Exemplo Referencial 122, de uma maneira similar àquela do Exemplo

Referencial 58, e o (1R*,2S*)-2-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-5-hidróxi-ciclo-hexil-carbamato de t-butila (Estereoisômero B) foi recuperado.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,03(9H,s), 1,39(9H,s), 1,40(9H,s), 1,72
5 (1H,m), 1,86(1H,m), 2,13(1H,m), 3,24(2H,m), 3,65(1H,m), 4,83
(1H,m), 7,37(10H,m).

Exemplo Referencial 126

(1R*,2S*)-2-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-5-hidróxi-5-
metil-ciclo-hexil-carbamato de benzila:



10 Colocou-se cloreto de cério anidro (6,4 g) em
suspensão em tetraidrofurano (50 ml), e a suspensão foi
resfriada até -78 oC em uma atmosfera de argônio. Uma
solução de metil-lítio (solução 1,14 N em dietil-éter, 22,5
ml) foi adicionada à suspensão, e a mistura foi agitada a -
15 78 oC por 30 min. Uma solução do composto obtido no Exemplo
Referencial 116 (3,0 g) em tetraidrofurano (50 ml) foi
adicionada em gotas a -78 oC, e a mistura foi agitada por 30
min. A mistura da reação foi vertida sobre uma solução
aquosa a 3% de ácido acético (100 ml), e adicionou-se
20 dietil-éter (50 ml), agitando a mistura à temperatura
ambiente por 10 min. A mistura da reação foi extraída com

acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 5 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:clorofórmio 0:100 → 1:19), para obter o composto do título (Estereoisômero A) (780 mg) e o composto do título (Estereoisômero B) (1,1 g).

10 Estereoisômero A:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26(3H,s), 1,27–2,08(6H,m), 3,48(1H,br,s), 3,59(1H,br,s), 5,02–5,09(5H,m), 5,33(1H,br,s), 7,30–7,32(10H,s).

MS (FAB) m/z: 413(M+H)⁺.

15 Estereoisômero B:

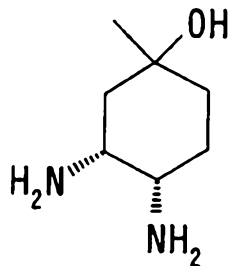
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25(3H,s), 1,29–2,07(6H,m), 3,39(1H,br,s), 3,82(1H,br,s), 5,02–5,23(6H,m), 7,30(10H,s).

MS (FAB) m/z: 413(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 127

20 (3R*,4S*)-3,4-diamino-1-metil-ciclo-hexanol

(Estereoisômero A):

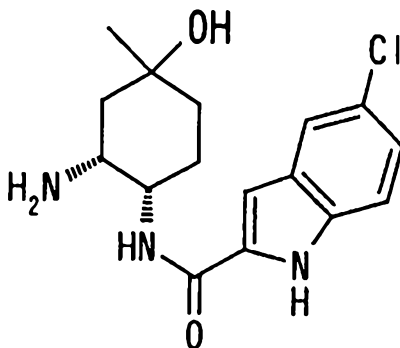


Colocou-se 10% de paládio sobre carvão (350 mg) em suspensão em uma solução do composto (Estereoisômero A) (780 mg) obtido no Exemplo Referencial 126 em metanol (100 ml), e a suspensão foi agitada por 5 h em uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Depois de dissolver o resíduo em cloreto de metileno (100 ml), e secar a solução sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação, para obter o composto do título (Estereoisômero A) (190 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, s), 1,25–2,48 (11H, m), 2,62 (1H, br, s), 2,78 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 128

Mistura de N-[(1R*,2S*)-2-amino-4-hidróxi-4-metil-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (Estereoisômero A) e N-[(1R*,2S*)-2-amino-5-hidróxi-5-metil-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (Estereoisômero A)



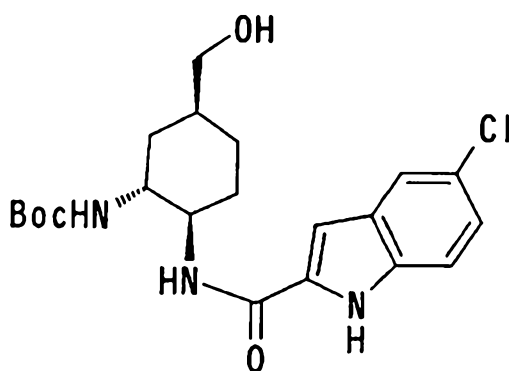
O composto do título foi obtido a partir do composto (Estereoisômero A) obtido no Exemplo Referencial 127 e do ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira

similar àquela do Exemplo Referencial 59.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H,s), 1,34-2,29 (6H,m), 4,42-4,70 (4H,br), 7,13 (2H,s), 7,50 (2H,s), 8,00 (1H,s), 11,0 (1H,br).

Exemplo Referencial 129

- 5 (1R*,2R*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



- 1) (1R*,3S*,4S*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-
 {[(5-cloro- indol -2- il) -carbonil] -amino} -ciclo- hexano-
 carboxilato de etila foi obtido a partir da forma
 10 (1R*,3S*,4S*) obtida no Exemplo Referencial 89, de uma
 maneira similar àquela descrita nos Exemplos Referenciais 90
 e 91.

- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22-1,72 (6H,m), 2,15-2,28 (2H,m), 2,41-2,49
 (1H,m), 2,85 (1H,brs), 3,62-3,75 (1H,m), 5 3,78-3,92
 15 (1H,m), 4,12-4,28 (2H,m), 4,56-4,63 (1H,m), 6,88 (1H,brs),
 7,20 (1H,dd, J=8,8 e 2,0Hz), 7,33 (1H,d,J=8,8Hz), 7,52-
 7,57 (1H,m), 7,59 (1H,d,J=2,0Hz), 9,24 (1H,s).

M3 (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

- 2) O produto descrito acima (735 mg) foi

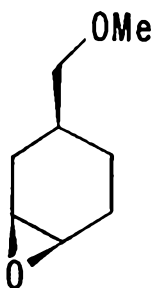
dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), adicionou-se uma solução 1 N de hidreto de diisobutil-alumínio em hexano (5 ml) a -78 oC, e a mistura foi agitada por 3 h e depois por 30 min a 0 oC. Adicionou-se uma solução aquosa de cloreto de amônio a -78 oC, a mistura foi extraída com cloreto de metileno, e a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 19:1), para obter o composto do título (480 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20–2,30 (7H,m), 3,60–3,86 (4H,m), 4,64 (1H, br,s), 6,87 (1H,s), 7,20–7,48 (3H,m), 9,15 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 130

(1R*,3R*,6S*)-3-(metóxi-metil)-oxabicyclo[4.1.0]-heptano:



1) (1R*,4R*,5R*)-4-iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]-octan-7-ona (2,8 g) foi dissolvida em um solvente misto de tetraidrofurano (27 ml) e água (3 ml), adicionou-se ácido

clorídrico concentrado (0,1 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o ácido (1R*,4R*,5R*)-3-hidróxi-4-iodo-ciclo-hexano-carboxílico (3,23 g), como um sólido incolor.

2) O produto (3,22 g) obtido pela reação descrita acima foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml), adicionou-se complexo de sulfeto de dimetila e borano (solução 2 M em tetraidrofurano, 47 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em isopropanol (10 ml), adicionou-se uma solução aquosa 1 N (12 ml) de hidróxido de sódio, e a mistura foi agitada por 12 h. Depois de concentrar o solvente até 1/5 do volume, a mistura da reação foi diluída com água e cloreto de metileno, agitando-a por 10 min. Uma camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:2), para obter o (1R*,3R*,6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]-hept-3-il-metanol (1,25 g), como um óleo incolor.

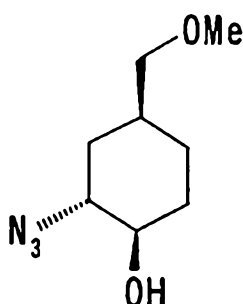
3) O produto (4,63 g) obtido pela reação em (2) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml), e depois

adicionou-se bis-(trimetil-silil)-amida potássica (solução 0,5 N em tolueno, 80 ml), à solução a 78 °C após agitação a mesma temperatura por 10 minutos, e iodeto de metila (2,93 ml). Depois de aquecer a mistura até 0 °C, ela foi agitada por 1 h, interrompida rapidamente com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e depois diluída com dietil-éter. Uma camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (3,7 g). RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0,89–1,63 (5H,m), 1,80–2,05 (2H,m), 1,89–3,06 (4H,m), 3,16 (3H,s).

15

Exemplo Referencial 131

(1R*,2R*,4S*)-2-azido-4-(metóxi-metil)-ciclo-hexanol:

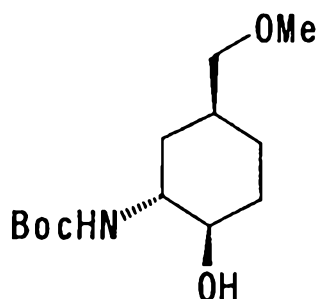


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 130, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 87.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45–1,70 (5H,m), 1,77–1,95 (2H,m), 1,98–2,08 (1H,m), 3,30 (2H,d,J=6,8Hz), 3,35 (3H,s), 3,45–3,65 (2H,m).

Exemplo Referencial 132

(1R*,2R*,5S*)-2-hidróxi-5-(metóxi-metil)-ciclo-hexil-
carbamato de t-butila:

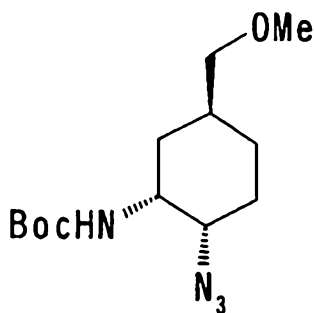


O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 131, de uma maneira
 similar àquela do Exemplo Referencial 88.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35-2,01 (16H,m), 3,05 (1H,br,s), 3,32 (2H,d,
 J=7,1Hz), 3,34 (3H,s), 3,44-3,62 (2H,m), 4,59 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 133

10 (1R*,2S*,5S*)-2-azido-5-(metóxi-metil)-ciclo-hexil-carbamato
de t-butila:



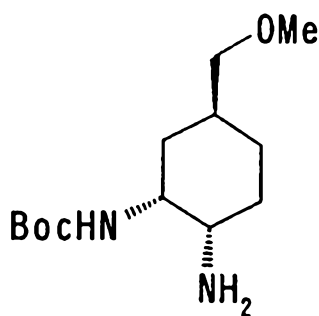
O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo Referencial 132 através do met-
 sulfonato do mesmo, de uma maneira similar àquela do Exemplo

Referencial 89.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,31-1,93 (16H,m), 3,27 (2H,d,J=6,4Hz), 3,32 (3H,s), 3,57-3,70 (1H,m), 3,67 (1H,br,s), 3,95 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 134

5 (1R*,2S*,5S*)-2-amino-5-(metóxi-metil)-ciclo-hexil-carbamato
de t-butila:

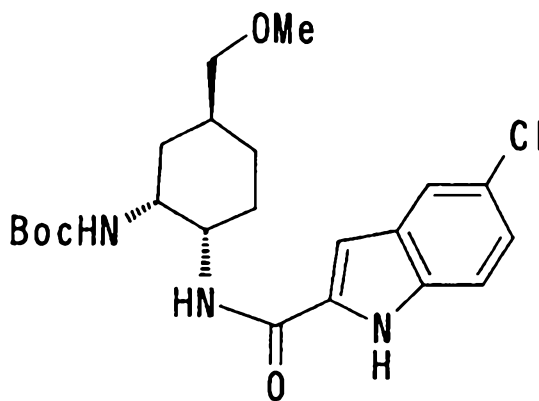


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 133, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 90.

10

Exemplo Referencial 135

(1R*,2S*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-
(metóxi-metil)-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 134 e ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 91.

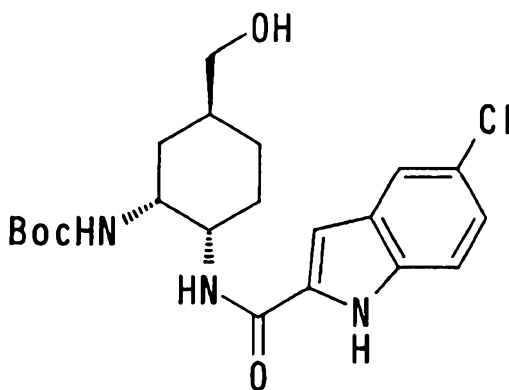
5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,12-2,31 (16H,m), 3,14-3,30 (2H,m), 3,34 (3H,s), 3,92 (1H,br,s), 4,13 (1H,br,s), 4,88 (1H,br,s), 6,82 (1H,s), 7,21 (1H,br.d, J=8,8Hz), 7,33 (1H,d, J=8,8Hz), 7,60 (1H,s), 8,09 (1H,br,s), 9,42 (2H,br,s).

MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 136

(1R*,2S*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 91, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 129.

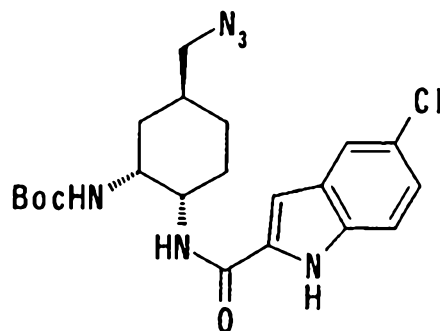
15

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0,78-2,30 (16H,m), 3,41-3,59 (3H,m), 3,86-3,95 (1H,m), 4,12-4,20 (1H,m), 4,82-4,91 (1H,m), 6,81 (1H,s), 7,17-7,40 (2H,m), 7,60 (1H,s), 8,03 (1H,br,s), 9,18 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 137

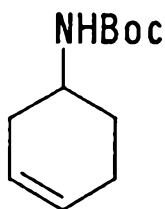
(1R*,2S*,5S*)-5-(azido-metil)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil-carbamato de
t-butila:



5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 136, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 80.

Exemplo Referencial 138

3-ciclo-hexen-1-il-carbamato de t-butila:



10 O ácido 3-ciclo-hexeno-1-carboxílico (25,3 g) foi dissolvido em t-butanol (250 ml), adicionou-se trietil-amina (28 ml) e difenil-fosforil-azida (43,0 ml), e a mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente, e por 2 dias a 90 oC. O solvente foi removido por destilação sob pressão

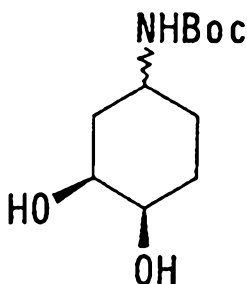
15 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de

coluna em sílica-gel (cloreto de metileno), e depois purificado novamente por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 20:1), para obter o composto do título (24,9 g).

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H,s), 1,45–1,60 (1H,m), 1,80–1,90 (2H,m), 2,05–2,20 (2H,m), 2,35–2,45 (1H,m), 5,65–5,75 (1H,m).

Exemplo Referencial 139

(3R*,4S*)-3,4-diidroxi-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



- O composto obtido no Exemplo Referencial 138 (1,24 g) foi dissolvido em um solvente misto de acetonitrila (15 ml) e água (5 ml), adicionou-se N-óxido de N-metil-morfolina (0,90 g) e tetróxido de ósmio a 10% microencapsulado (1 g), e a mistura foi agitada a cerca de 80 °C por 1 dia. Depois de remover os insolúveis por filtração, o filtrado foi
- 15 concentrado sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1), para obter o composto do título (1,28 g).

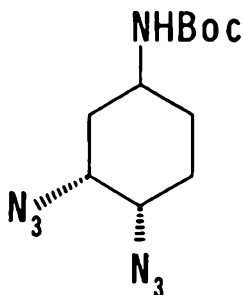
- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,15–1,30 (1/2H,m), 1,35–2,00 (15H,m), 2,15–2,30 (3/2H,m), 2,40–2,60 (1H,m), 3,64 (1H,br), 3,75–3,90 (3/2H,m), 4,00 (1/2H,br).
- 20

MS (FAB) m/z : 232 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 140

(3R*,4S*)-3,4-diazido-ciclo-hexil-carbamato de t-butila

(Estereoisômero A e Estereoisômero B):



Os compostos do título (Estereoisômero A e Estereoisômero B) foram obtidos a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 139, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 80.

Estereoisômero A:

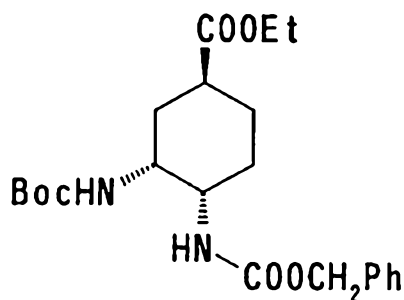
RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,45 (9H, s), 1,40–1,55 (1H, m), 1,55–1,80 (3H, m), 1,95–2,15 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,59 (1H, br), 3,80 (1H, m), 4,70 (1H, br).

10 Estereoisômero B:

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,27 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,40–1,55 (1H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,00–2,15 (1H, m), 2,21 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,77 (1H, br), 3,89 (1H, br), 4,34 (1H, br).

Exemplo Referencial 141

15 (1S,3R,4S)-4-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-3-[(t-butóxi)-carbonil]-amino]-ciclo-hexano-carboxilato de etila:

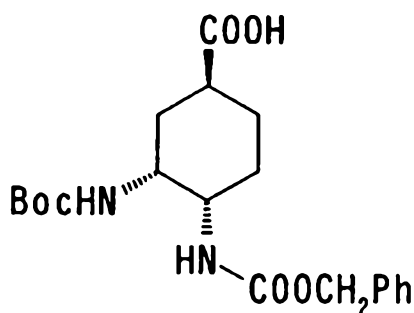


O composto obtido no Exemplo Referencial 96 (3,10 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml), e adicionou-se uma solução aquosa saturada (50 ml) de bicarbonato de sódio. Depois de adicionar cloreto de benzilóxi-carbonila (1,71 ml) em gotas Pa mistura da reação sob resfriamento com gelo, a
 5 mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. Adicionou-se acetato de etila (200 ml) e água (200 ml) à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob
 10 pressão reduzida. Os sólidos depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (3,24 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,29–1,44 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,51–1,64 (1H, m), 1,72–2,10 (4H, m), 2,27–
 15 2,43 (1H, m), 3,60–3,73 (1H, m), 4,00–4,18 (3H, m), 4,62 (1H, br, s), 5,01–5,13 (2H, m), 5,26 (1H, br, s), 7,27–7,38 (5H, m).

Exemplo Referencial 142

ácido (1S,3R,4S)-4-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxílico:



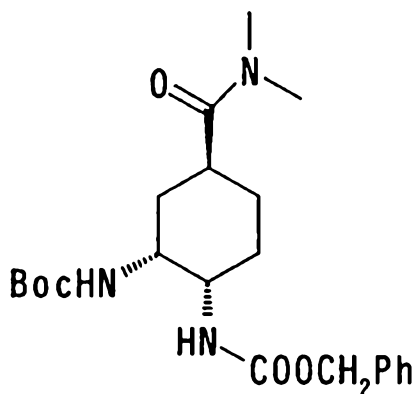
O composto obtido no Exemplo Referencial 141 (620 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), e adicionou-se uma solução aquosa (10 ml) de hidróxido de lítio monoidratado (93 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 16 h. Depois de adicionar mais hidróxido de lítio monoidratado (217 mg) à mistura da reação, e agitar a mistura à temperatura ambiente por 2 h, a mistura da reação foi neutralizada com ácido clorídrico 1 N e extraída com cloreto de metileno. Uma camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (600 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22–2,20 (6H,m), 1,44 (9H,s), 2,45 (1H,br,s), 3,60–3,80 (1H,br), 4,09 (1H,br,s), 4,66 (1H,br,s), 5,00–5,20 (2H,m), 5,26 (1H,br,s), 7,20–7,40 (5H,m).

MS (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 143

(1S,2R,4S)-2-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de benzila:



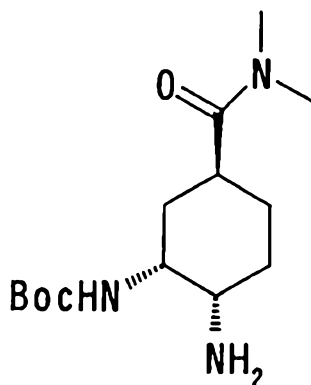
Depois de colocar em suspensão o composto obtido no Exemplo Referencial 142 (600 mg) e cloridrato de dimetil-
 amina (240 mg) em cloreto de metileno (50 ml), uma
 quantidade apropriada de tetraidrofurano foi adicionada à
 5 suspensão, para preparar uma solução. A esta solução
 adicionou-se trietil-amina (0,41 ml), cloridrato de 1-(3-
 dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (422 mg) e 1-
 hidróxi-benzotriazol monoidratado (338 mg), agitando a
 mistura à temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se mais
 10 cloridrato de dimetil-amina (480 mg) e trietil-amina (0,82
 ml) à mistura da reação, agitando a mistura à temperatura
 ambiente por mais 18 h. A mistura da reação foi vertida
 sobre água para separar uma camada orgânica. Depois disso,
 a camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1 N e
 15 solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre
 sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto
 de metileno 3:47 → 2:23), para obter o composto do título
 20 (620 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20–1,50 (2H,m), 1,44 (9H,s), 1,50–2,10 (4H,m), 2,60 (1H,br,t,J=11,6Hz), 2,93 (3H,s), 3,02 (3H,s), 3,70 (1H,br,s), 4,14 (1H,br,s), 4,65 (1H,br,s), 5,00–5,30 (3H,m), 7,26–7,40 (5H,m).

5 MS (ESI) m/z = 420 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 144

(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (57 g) a
 10 uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 143
 (190 g) em metanol (8.000 ml), e a mistura foi agitada por 3
 h sob uma pressão de hidrogênio (7 atm). Depois de remover
 o catalisador por filtração, o filtrado foi concentrado sob
 pressão reduzida. Depois de adicionar tolueno ao resíduo e
 15 concentrar a mistura sob pressão reduzida, adicionou-se
 hexano (2.500 ml), para solidificar um produto. O produto
 foi coletado por filtração e secado, para obter o composto
 do título (121 g).

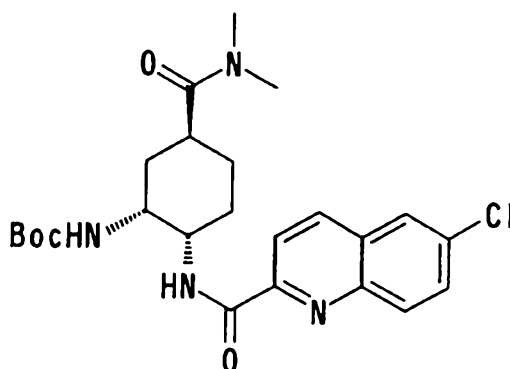
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20–1,77 (6H,m), 1,45 (9H,s), 2,20–2,35 (1H,

br), 2,63–2,74 (1H,m), 2,92 (3H,s), 3,02 (3H,s), 3,02–3,11 (2H,m), 3,74–3,82 (1H,m), 4,88–5,00 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 286 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 145

5 (1R,2S,5S)-2-{[(6-cloro-quinolin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 54, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 91.

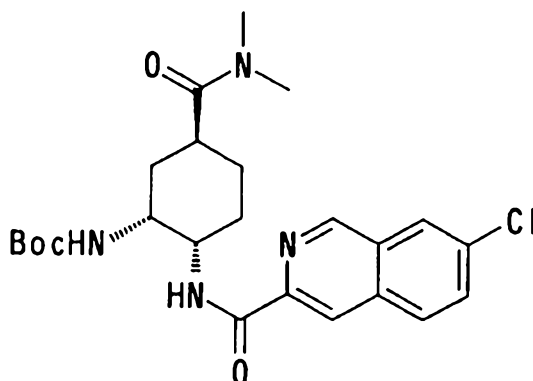
10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (9H,br), 1,50–1,70 (1H,m), 1,75–1,95 (2H,m), 1,95–2,25 (3H,m), 2,65–2,80 (1H,m), 2,96 (3H,s), 3,07 (3H,s), 4,15–4,30 (1H,m), 4,30–4,40 (1H,m), 4,95 (1H,br), 7,66 (1H,d,J=8,8Hz), 7,84 (1H,s), 8,00 (1H,d,J=8,8Hz), 8,19 (1H,d,J=

15 8,6Hz), 8,30 (1H,d,J=8,6Hz).

MS (FAB) m/z: 475 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 146

(1R,2S,5S)-2-{[(7-cloro-quinolin-3-il)-carbonil]-amino}-5-
[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato
20 de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 57, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 91.

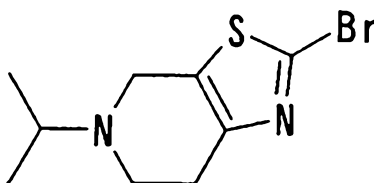
5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30–1,65 (10H,br), 1,75–1,90 (2H,m), 1,90–2,25 (3H,m), 2,65–2,90 (1H,br), 2,96 (3H,s), 3,08 (3H,s), 4,20–4,30 (1H,m), 4,30–4,40 (1H,m), 4,93 (1H,br), 7,68 (1H,m), 7,90 (1H,br), 7,99 (1H,s), 8,35–8,70 (2H,m), 9,01 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 475 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 147

2-bromo-5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridina:

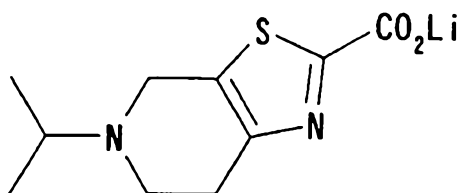


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 8, de uma maneira
15 similar àquela do Exemplo Referencial 9.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (6H, d, J=6,5Hz), 2,86 (4H, s), 2,89–3,00 (1H, m), 3,70 (2H, s).

Exemplo Referencial 148

5 5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxilato de lítio:

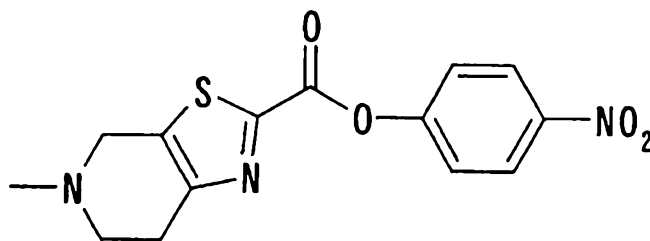


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 147, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 10.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,05 (6H, d, J=6,4Hz), 2,68–2,70 (2H, m),
10 2,75–2,77 (2H, m), 2,87–2,93 (1H, m), 3,66 (2H, s).

Exemplo Referencial 149

5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxilato de 4-nitro-fenila:

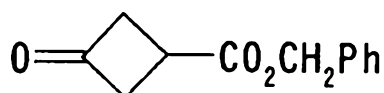


O composto do título foi obtido a partir do
15 composto obtido no Exemplo Referencial 10 e p-nitro-fenol, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 52.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, s), 2,88 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,06– 3,12 (2H, m), 3,80 (2H, s), 7,46 (2H, d, J=9,3 Hz), 8,32 (2H, d, J=9,3 Hz).
MS (ESI) m/z: 320 (M+H⁺).

Exemplo Referencial 150

5 3-oxo-ciclo-butano-carboxilato de benzila:

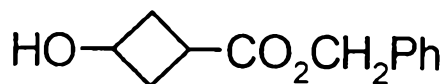


Adicionou-se trietil-amina (2,0 ml) e brometo de benzila (1,2 ml) a uma solução do ácido 3-oxo-ciclo-butano-carboxílico (J. Org. Chem. 53:3841-3843, 1981) (995 mg) em tetraidrofurano (5,0 ml), e a mistura foi agitada à
10 temperatura ambiente por 2 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, e o lavada sucessivamente com ácido clorídrico 1 N, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução salina saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi então
15 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:6), para obter o composto do título (886 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,22–3,33 (3H, m), 3,37–3,48 (2H, m), 5,19 (2H, s), 7,31–7,42 (5H, m).
20 MS (FAB) m/z: 205 (M+H⁺).

Exemplo Referencial 151

3-hidróxi-ciclo-butano-carboxilato de benzila:



Adicionou-se boro-hidreto de sódio (76 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 150 (781 mg) em um solvente misto de tetraidrofurano (10 ml) e metanol (0,5 ml) a 0 °C, e a mistura foi agitada à mesma
 5 temperatura ambiente por 30 min. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, nesta ordem, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi então
 10 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:2), para obter o composto do título (770 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,13–2,27 (3H,m), 2,55–2,71 (3H,m), 4,14–
 15 4,23 (1H–1,m), 5,12 (2H,s), 7,28–7,39 (5H,m).
 25 MS (FAB) m/z: 207 (M+H⁺).

Exemplo Referencial 152

ácido 3-hidróxi-ciclo-butano-carboxílico:



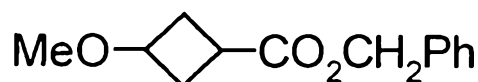
Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (108 mg)
 20 a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 151 (706 mg) em etanol (10 ml), e a mistura foi agitada à

temperatura ambiente por 2 h em uma atmosfera de hidrogênio. Depois de remover o catalisador por filtração através de Celite, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter o composto do título (399 mg).

- 5 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 2,00–2,21 (2H,m), 2,41–2,61 (3H,m), 4,01–4,13 (1H,m).

Exemplo Referencial 153

3-metóxi-ciclo-butano-carboxilato de benzila:

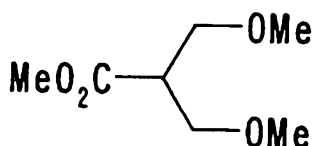


- Adicionou-se iodeto de metila (194 µl) e óxido de prata (237 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 151 (317 mg) em N,N-dimetil-formamida (3,0 ml), e a mistura foi agitada a 45 oC por 1 h. Adicionou-se mais iodeto de metila (194 µl) e óxido de prata (226 mg) à mistura da reação, e a mistura foi agitada a 45 oC por 16 h.
- 10 Depois de remover o catalisador por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:10), para obter o composto do título (152 mg).
- 15
- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,14–2,24 (2H,m), 2,44–2,54 (2H,m), 2,59–2,72 (1H,m), 3,21 (3H,s), 3,73–3,81 (1H,m), 5,11 (2H,s), 7,22–7,39 (5H,m).
- MS (ESI) m/z: 221 (M+H⁺).

Exemplo Referencial 154ácido 3-metóxi-ciclo-butano-carboxílico:

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 153, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 152.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,17–2,27 (2H,m), 2,48–2,58 (2H,m), 2,62–2,73 (1H,m), 3,25 (3H,s), 3,76–3,86 (1H,m), 8,60–9,30 (1H,br).

Exemplo Referencial 1553-metóxi-2-(metóxi-metil)-propionato de metila:

Adicionou-se metóxido de sódio (1,21 g) a uma solução de 2-(bromo-metil)-acrilato de metila (1,0 ml) em metanol (10 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 26 h. Depois de resfriar, a mistura da reação foi diluída com dietil-éter, e o precipitado foi coletado por filtração e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o composto do título (726 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,90–2,96 (1H,m), 3,34 (6H,s), 3,57 (2H,dd,

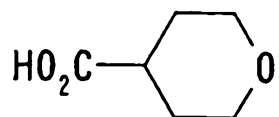
$J=9,3, 5,9\text{Hz}$), $3,64$ (2H, dd, $J=9,3, 6,6\text{Hz}$), $3,73$ (3H, s).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ : 172,71, 70,31, 59,91, 46,49.

MS (ESI) m/z : 163 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo Referencial 156

5 ácido tetraidro-2H-pirano-4-carboxílico:

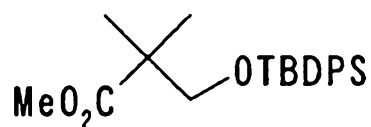


Adicionou-se tetraidro-4H-pirano-4,4-dicarboxilato de dimetila (4,04 g) a ácido clorídrico a 20% (20 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 19 h. Adicionou-se água à mistura da reação para conduzir extração com dietil-
10 éter. Depois de lavar a camada orgânica resultante com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Depois disso, o resíduo resultante foi solidificado com hexano, os sólidos
15 resultantes foram coletados por filtração e lavados, para obter o composto do título (2,63 g).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,75–1,95 (4H, m), 2,55–2,65 (1H, m), 3,40–3,52 (2H, m), 3,93–4,05 (2H, m).

Exemplo Referencial 157

20 3-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-2,2-dimetil-propionato de metila:

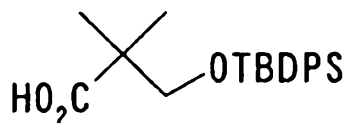


O composto do título foi obtido a partir de 2,2-dimetil-3-hidróxi-propionato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 41.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,03 (9H, s), 1,20 (6H, s), 3,64–3,68 (5H, m),
 5 7,38–7,44 (6H, m), 7,63–7,65 (4H, m).

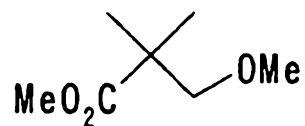
Exemplo Referencial 158

ácido 3-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-2,2-dimetil-
propiônico:



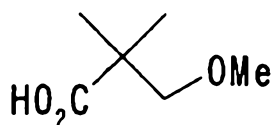
Adicionou-se água (0,24 ml) a uma suspensão
 10 composta de t-butóxido de potássio (5,32 g) em dietil-éter
 (100 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada
 por 5 min. O composto obtido no Exemplo Referencial 157
 (2,22 g) foi adicionado a essa suspensão, e a mistura
 resultante foi agitada por toda a noite à temperatura
 15 ambiente. Adicionou-se água à mistura da reação, e a
 mistura foi acidificada com ácido clorídrico 1 N e extraída
 3 vezes com dietil-éter. Depois de secar a camada orgânica
 resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi
 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
 20 resultante foi purificado por cromatografia de coluna em
 sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:6), para obter o
 composto do título (735 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,04 (9H, d, J=0,7 Hz), 1,22 (6H, s), 3,65 (2H, s),
 7,36–7,45 (6H, m), 7,64–7,66 (4H, m).

Exemplo Referencial 1593-metóxi-2,2-dimetil-propionato de metila:

Uma solução de 3-hidróxi-2,2-dimetil-propionato de metila (25,0 g) em tetraidrofurano (300 ml) foi adicionada em gotas a uma suspensão composta de uma suspensão de hidreto de sódio (8,32 g) em óleo a 60% e tetraidrofurano (100 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada a 60 °C por 1 h. Adicionou-se iodeto de metila (53,7 g) à mistura da reação, e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se água cuidadosamente para conduzir extração duas vezes com cloreto de metileno. Depois de lavar a camada orgânica resultante com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o óleo resultante foi destilado, para obter o composto do título (12,8 g). Ponto de ebulição: 140-142 °C (pressão normal).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (6H, d, J=1,0 Hz), 3,33 (3H, s, J=1,0 Hz), 3,38 (2H, d, J=1,0 Hz), 3,69 (3H, d, J=1,0 Hz).

Exemplo Referencial 160ácido 3-metóxi-2,2-dimetil-propiónico:

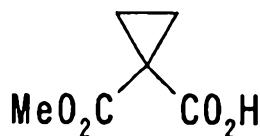
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 159, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 158.

RMN-¹H (CDC13) δ : 1,22 (6H, d, J=0,7Hz), 3,38 (3H, d, J=0,7Hz),

5 3,40 (2H, d, J=0,7Hz).

Exemplo Referencial 161

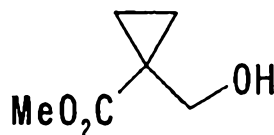
ácido 1-(metóxi-carbonil)-ciclo-propano-carboxílico:



Dissolveu-se 1,1-ciclo-propano-carboxilato de dimetila (25 g) em metanol (250 ml), e a solução foi
 10 resfriada com gelo. Depois, adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio (158 ml) em gotas, e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. Depois de remover o metanol por destilação, o resíduo foi lavado com clorofórmio, e uma
 15 camada aquosa foi resfriada com gelo, teve seu pH ajustado para pH 2 com ácido clorídrico concentrado e foi extraída com acetato de etila. O extrato foi secado sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (16,8 g).
 20 RMN-¹H (CDC13) δ : 1,76–1,80 (2H, m), 1,82–1,88 (2H, m), 3,79 (3H, s), 12,73 (1H, br).

Exemplo Referencial 162

1-(hidróxi-metil)-ciclo-propano-carboxilato de metila:

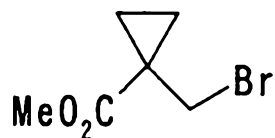


O composto obtido no Exemplo Referencial 161 (9,0 g) e trietil-amina (9,7 ml) foram dissolvidos em tetraidrofurano (180 ml), e a solução foi resfriada até -10 °C, à qual adicionou-se cloro-formiato de isobutila (9,1 ml) em gotas, e a mistura resultante foi agitada por 1 h. Por outro lado, dissolveu-se boro-hidreto de sódio (7,1 g) em tetraidrofurano (100 ml)/água (25 ml) e resfriou-se com gelo. Enquanto se removia os insolúveis por filtração, a solução preparada anteriormente foi adicionada em gotas, e a mistura resultante foi agitada na mesma temperatura por 1 h. A mistura da reação foi vertida sobre uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, para conduzir extração com acetato de etila. Depois de lavar o extrato com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:9 → 2:1), para obter o composto do título (4,25 g).

RMN-¹H (CDC13) δ: 0,87–0,93 (2H,m), 1,28–1,30 (2H,m), 3,63 (2H,s), 3,70 (3H,s).

Exemplo Referencial 163

1-(bromo-metil)-ciclo-propano-carboxilato de metila:



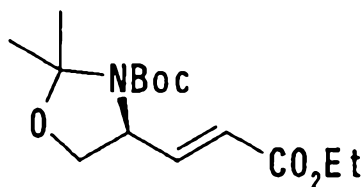
Adicionou-se trifenilfosfina (10 g) e tetrabrometo de carbono (16 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 162 (4,20 g) em cloreto de metileno (168 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio.

- 5 Depois de 2 min, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à mistura anterior. Depois de lavar a camada orgânica resultante com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.
- 10 O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:19), para obter o composto do título (2,15 g).

RMN-¹H (CDC13) δ : 1,00–1,05 (2H,m), 1,52–1,59 (2H,m), 3,61 (2H,s), 3,73 (3H,s).

15 Exemplo Referencial 164

(4S)-4-[(E)-3-etóxi-3-oxo-1-propenil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila:



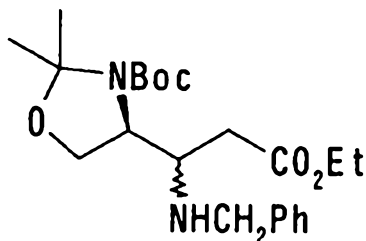
Uma solução de (4)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila (11,7 g), (carboetóxi-

metileno)-trifenilfosforano (20,7 g) e tolueno (100 ml), foi aquecida e agitada a 100 °C por 18 h. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 8:1), para obter o composto do título (17 g).

RMN-¹H (CDC13) δ : 1,29 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,43–1,56 (15H, m), 3,80 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J=9,0, 6,6 Hz), 4,11–4,23 (2H, m), 4,30–4,61 (1H, m), 5,83–6,02 (1H, m), 6,74–6,89 (1H, m).

Exemplo Referencial 165

10 (4S)-4-[1-(benzil-amino)-3-etóxi-3-oxopropil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila:

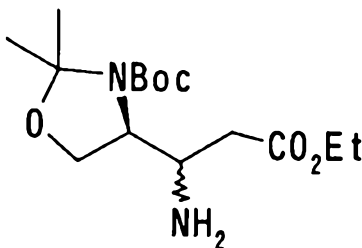


Uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 164 (22,2 g), benzil-amina (16 g) e etanol (100 ml), foi aquecida sob refluxo por 2 dias. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 8:1), para obter o composto do título (26 g).

20 RMN-¹H (CDC13) δ : 1,25 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,42–1,63 (15H, m), 2,24–2,33 (0,5H, m), 2,40–2,50 (1H, m), 2,63–2,74 (0,5H, m), 3,41–3,52 (1H, m), 3,67–3,80 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,89–4,00 (1H, m), 4,03–4,22 (4H, m), 7,23–7,45 (5H, m).

Exemplo Referencial 166

(4S)-4-(1-amino-3-etóxi-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-
oxazolidino-3-carboxilato de t-butila:



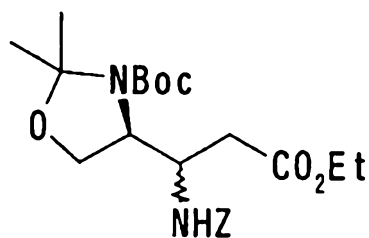
Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (10 g) a
 5 uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 165
 (13,6 g) em etanol (200 ml), e a mistura foi agitada por 2
 dias sob uma atmosfera de hidrogênio. Os insolúveis foram
 removidos através de um leito de Celite, e o filtrado foi
 concentrado sob pressão reduzida, para obter o composto do
 10 título (10,5 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,19 (1,5H, t, J=6,6Hz), 1,20 (1,5H, t,
 J=6,6Hz), 1,32-1,50 (15H, m), 2,63-2,81 (2H, m), 3,22-3,34 (2H,
 m), 3,93 (1H, dd, J=10,0,6,8Hz), 4,08 (2H, q, J=6,6Hz), 4,20-4,30
 (1H, m).

15

Exemplo Referencial 167

(4S)-4-(1-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-3-etóxi-3-
oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato
de t-butila:



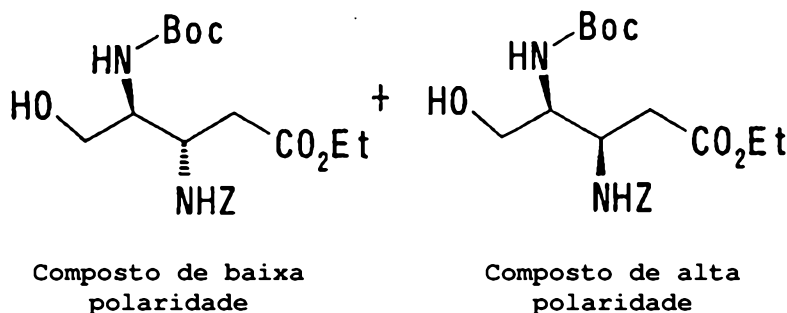
O composto obtido no Exemplo Referencial 166 (3,0 g) foi colocado em suspensão aquosa a 9% (56 ml) de bicarbonato de sódio, e adicionou-se uma solução de N-(benzilóxi-carbonilóxi)-succinimida (2,3 g) em dioxano (12 ml) em gotas à suspensão sob resfriamento com gelo. A mistura resultante foi agitada por 3 h enquanto a temperatura do sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio), para obter o composto do título (3,8 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 1,56 (6H, s), 2,40–2,51 (2H, m), 2,63–2,70 (2H, m), 3,92–4,04 (1H, m), 4,06–4,10 (2H, m), 4,14–4,22 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,30–7,43 (5H, m).

Exemplo Referencial 168

(3S,4S)-3-[[(benzilóxi)-carbonil]-amino]-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-hidróxi-valerato de etila (composto com baixa polaridade) e (3R,4S)-3-[[(benzilóxi)-carbonil]-amino]-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-hidróxi-valerato

de etila (composto com alta polaridade):



Adicionou-se ácido triflúor-acético (100 ml) em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 167 (30 g) em cloreto de metileno (100 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 3 h, enquanto a temperatura do sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em cloreto de metileno (100 ml). Adicionou-se sucessivamente trietil-amina (20 ml) e uma solução de dicarbonato de di-*t*-butila (19 g) em cloreto de metileno (100 ml) em gotas a essa solução sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 4 h, enquanto a temperatura do sistema era elevada até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1), para obter o composto do título com baixa polaridade (7,6 g) e o composto do título com alta polaridade (10 g).

20 Composto de baixa polaridade:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,63 (2H,

d, J=4,4Hz), 3,30-3,41 (1H,m), 3,50 (1H,t, J=9,7Hz), 3,65 (1H,t, J=9,7Hz), 3,75 (1H,d, J=11,7Hz), 3,90-4,00 (1H,m), 4,03-4,23 (2H,m), 5,12 (2H,s), 5,13-5,25 (1H,m), 5,79-6,02 (1H,m), 7,32-7,41 (5H,m).

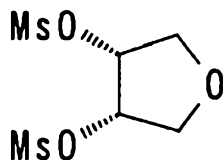
5 Composto de alta polaridade:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H,t, J=6,6Hz), 1,41 (9H,s), 2,50-2,70 (2H,m), 3,20-3,31 (1H,m), 3,43-3,51 (1H,m), 3,56-3,70 (1H,m), 3,74-3,78 (1H,m), 4,00-4,19 (2H,m), 4,23-4,30 (1H,m), 4,78-4,89 (1H,m), 5,10 (2H,s), 5,56-5,67 (1H,m), 7,31-7,40 (5H,m).

10

Exemplo Referencial 169

metano-sulfonato de (3R,4S)-4-[(metil-sulfonil)oxi]-
tetraidro-3-furanila



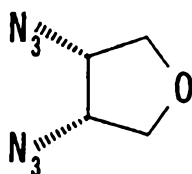
Adicionou-se sucessivamente trietil-amina (12,0 ml) e cloreto de metano-sulfonila (3,6 ml) em gotas a uma
15 solução de 1,4-anidroeritritol (5,0 g) em cloreto de metileno (50 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 10 min sob resfriamento com gelo. A mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno e lavada com ácido clorídrico a 10%, uma solução aquosa saturada de
20 bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de lavar a camada orgânica resultante e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do

título (9,2 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,15 (6H, s), 3,99 (2H, dd, J=11,2,2,5Hz), 4,16 (2H, dd, J=11,2, 4,6Hz), 5,10–5,20 (2H, m).

Exemplo Referencial 170

5 (3R,4S)-3,4-diazidotetraidrofurano:

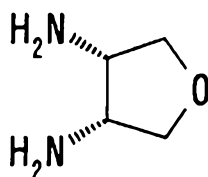


Composto obtido no Exemplo Referencial 169 (9,2 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (50 ml), adicionou-se azida de sódio (18 g), e a mistura resultante foi aquecida e agitada a 100 °C por 18 h. A mistura da reação
10 foi diluída com acetato de etila e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (3,8 g).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (2H, dd, J=8,6,2,0Hz), 3,96–4,12 (4H, m).

Exemplo Referencial 171

dicloridrato de (3R,4S)-tetraidro-3,4-furanodiamina:

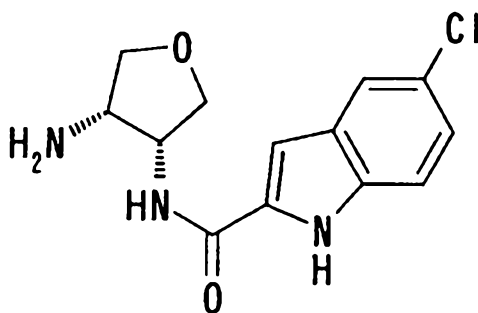


O composto obtido no Exemplo Referencial 170 (3,8 g) foi dissolvido em etanol (50 ml), adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (1,0 g) à solução, e a mistura foi agitada por 18 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Os insolúveis foram removidos através de um leito de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol ao resíduo resultante, dando o sal cloridrato. O cloridrato foi recristalizado em um solvente misto de etanol e dietil-éter, para obter o composto do título (2,0 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,90 (2H, dd, J=9,0,3,7Hz), 4,01-4,13 (4H, m), 8,84 (6H, s).

Exemplo Referencial 172

N-[(3R*,4S*)-4-amino-tetraidro-3-furanil]-5-cloro-indol-2-carboxamida:



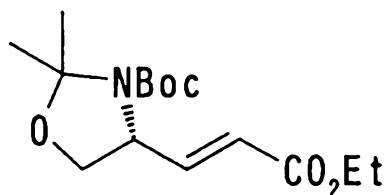
O ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (0,29 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (0,2 g) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (0,6 g) foram adicionados sucessivamente a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 171 (0,5 g) em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e a mistura foi aquecida e agitada a 50 oC por um

dia. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi diluído com um solvente misto de clorofórmio e Metanol (9:1) e lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 95:5), para obter o composto do título (0,2 g).

RMN-¹H (CDC13) δ : 1,80–1,92 (1H, m), 3,62 (1H, dd, J=9,3, 4,2 Hz), 3,68–3,80 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J=9,3, 5,6 Hz), 4,21 (1H, dd, J=9,3, 6,8 Hz), 4,36–4,52 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,44–7,56 (1H, m), 7,62 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,41 (1H, s).

Exemplo Referencial 173

(4R)-4-[(E)-3-etóxi-3-oxo-1-propenil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila:

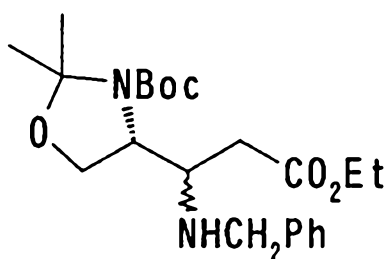


O composto do título foi obtido a partir de (4S)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 164.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H,t,J=6,6Hz), 1,40-1,60 (15H,m), 3,80 (1H,dd,J=9,0,2,4Hz), 4,09 (1H,dd,J=9,0,6,6Hz), 4,11-4,21 (2H,m), 4,32-4,64 (1H,m), 5,78-6,01 (1H,m), 6,67-6,89 (1H,m).

Exemplo Referencial 174

- 5 (4R)-4-[1-(benzil-amino)-3-etóxi-3-oxo-1-propil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila:

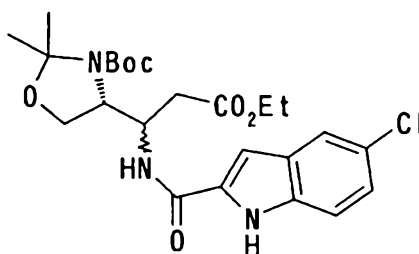


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 173, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 165.

- 10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H,t,J=6,6Hz), 1,40-1,61 (15H,m), 2,21-2,32 (0,5H,m), 2,40-2,51 (1H,m), 2,61-2,72 (0,5H,m), 3,43-3,50 (1H,m), 3,67-3,80 (1H,m), 3,83 (2H,s), 3,90-4,03 (1H,m), 4,04-4,22 (4H,m), 7,20-7,40 (5H,m).

Exemplo Referencial 175

- 15 (4R)-4-(1-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-etóxi-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de t-butila:

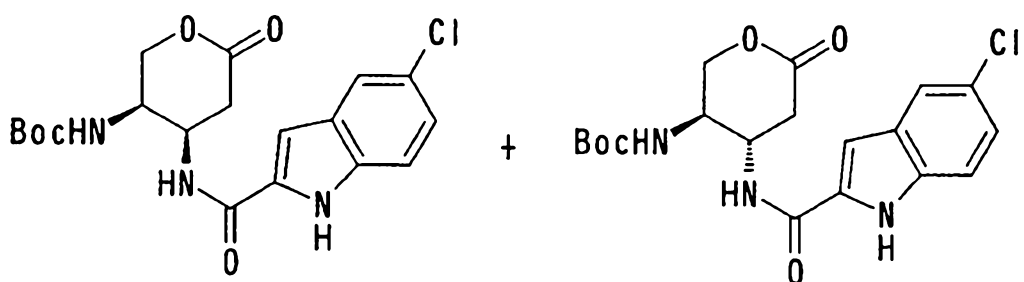


O composto do título foi obtido reduzindo o composto obtido no Exemplo Referencial 174, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 166, para remover o grupo benzila e depois condensando-o com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 172.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (1,5H,t,J=6,6Hz), 1,25 (1,5H,t,J=6,6Hz), 1,50 (4,5H,s), 1,54 (4,5H,s), 1,62 (6H,s), 2,50-2,70 (1,5H,m), 2,86 (0,5H,dd,J=16,4,5,5Hz), 3,80-3,90 (0,5H,m), 4,00-4,31 (5H,m), 4,41-4,67 (0,5H,m), 6,85 (0,5H,s), 6,87 (0,5H,s), 7,10-7,20 (1H,m), 7,34 (0,5H,d,J=8,8Hz), 7,38 (0,5H,d,J=8,8Hz), 7,57 (0,5H,s), 7,63 (0,5H,s), 7,88 (0,5H,d,J=7,6Hz), 8,54 (0,5H,d,J=7,6Hz), 9,40 (0,5H,s), 9,54 (0,5H,s).

Exemplo Referencial 176

(3R,4R)-4-{{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-6-oxotetraidro-2H-piran-3-il-carbamato de t-butila (composto com baixa polaridade) e (3R,4S)-4-{{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-6-oxotetraidro-2H-piran-3-il-carbamato de t-butila (composto com alta polaridade):



Composto de baixa polaridade

Composto de alta polaridade

Adicionou-se uma solução aquosa 1 N (4,0 ml) de hidróxido de sódio a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 175 (1,0 g) em etanol (20 ml), e a mistura foi agitada por 4 h. Adicionou-se ácido cítrico à
 5 mistura da reação, para ajustar o pH da mistura da reação para 4,0. A mistura da reação foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 10 destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (50 ml), e adicionou-se ácido tolueno-sulfônico monoidratado (0,1 g) à solução, agitando a mistura resultante por 18 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução aquosa saturada de
 15 bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 20 (clorofórmio:metanol 99:1), para obter o composto do título com baixa polaridade (0,3 g) e o composto do título com alta polaridade (0,3 g).

Composto de baixa polaridade:

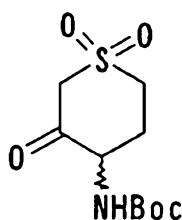
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,70 (1H, dd, J=16,5,4,9Hz), 2,85
 25 (1H, dd, J=16,5,4,6Hz), 3,50-3,61 (1H, m), 3,71-3,81 (2H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 5,30 (1H, d, J=9,5Hz), 6,89 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J=8,8,2,OHZ), 7,38 (1H, d, J=8,8Hz), 7,62 (1H, d, J=2,OHZ), 7,93 (1H, d, J=9,5Hz), 9,30 (1H, s).

Composto de alta polaridade:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (9H, s), 2,75 (1H, dd, J=16,5,4,9Hz), 2,82 (1H, dd, J=16,5,4,6Hz), 3,41–3,52 (2H, m), 3,71–3,82 (1H, m), 3,85–3,94 (1H, m), 5,03 (1H, d, J=9,3Hz), 6,99 (1H, s), 7,22–7,31 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=8,8Hz), 7,61 (1H, d, J=2,0Hz), 7,83 (1H, d, J=9,3Hz), 9,28 (1H, s).

Exemplo Referencial 177

1,1,3-trioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-carbamato de t-butila:



Uma solução do éster metílico de N-t-butóxi-
 10 carbonil-L-metionina (60,2 g) em tetraidrofurano (900 ml) foi resfriada até -78 °C, à qual adicionou-se bis-(trimetil-silil)-amida potássica 0,5 M (solução em tolueno, 900 ml) em gotas, e a mistura foi agitada por 2 h a -78 °C e por 4,5 h à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução aquosa 1 M
 15 de cloreto de amônio, e a mistura foi agitada. A mistura da reação foi submetida à separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi então lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação
 20 sob pressão reduzida, e os sólidos formados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (12,4 g). A camada aquosa separada anteriormente foi extraída duas vezes

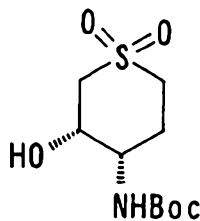
com acetato de etila, e as camadas orgânicas resultantes foram combinadas, lavadas com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. As camadas aquosas usadas na lavagem foram
 5 combinadas adicionalmente, e extraídas novamente com acetato de etila, e o extrato foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Os extratos de acetato de etila foram combinados, secados e depois concentrados sob pressão reduzida, para
 10 obter o composto do título (27,7 g) (quantidade total do composto do título: 40,1 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,85–1,96 (1H, m), 2,76–2,78 (1H, m), 3,34–3,46 (2H, m), 4,05 (1H, dd, J=13,5,3,7 Hz), 4,14 (1H, d, J=13,5 Hz), 4,38–4,44 (1H, m), 5,46 (1H, br).

15 MS (ESI) m/z: 262 (M-H)⁻.

Exemplo Referencial 178

(3R*,4R*)-3-hidróxi-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-carbamato de t-butila:



Adicionou-se boro-hidreto de sódio (2,17 g) a uma
 20 suspensão do composto obtido no Exemplo Referencial 177 (10,1 g) em metanol (200 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura da reação foi

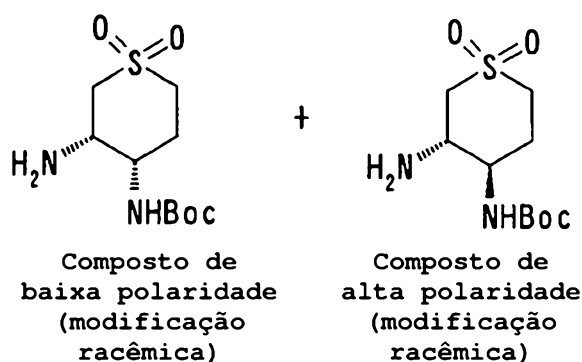
concentrada sob pressão reduzida. Depois, adicionou-se acetato de etila e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, e a camada aquosa resultante foi extraída duas
 5 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio anidro e depois concentradas sob pressão reduzida, para obter o composto do título (9,96 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,21–2,36 (2H, m), 3,03–3,17 (2H, m), 3,26–3,28 (2H, m), 3,77–3,80 (2H, m), 4,26–4,28 (1H, m), 5,05–
 10 5,07 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 264 (M-H)⁻.

Exemplo Referencial 179

(3R*,4R*)-3-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-
 15 carbamato de t-butila (composto de baixa polaridade) e
(3R*,4S*)-3-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-
carbamato de t-butila (composto de alta polaridade):



Adicionou-se azodicarboxilato de dietila (6,96 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 178
 20 (9,66 g) e trifenilfosfina (10,5 g) em tetraidrofurano (150

ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4,5 h. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, adicionou-se dietil-éter ao resíduo, e os sólidos formados foram coletados por filtração. Os sólidos assim
5 coletados foram purificados por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 7:3), para obter uma mistura (7,25 g) contendo 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-piran-4-il-carbamato de t-butila, como um sólido incolor. O licor-mãe foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo
10 resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 7:3), para obter uma mistura (9,18 g) contendo 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-piran-4-il-carbamato de t-butila, como um sólido incolor (quantidade total: 16,4 g). As misturas assim obtidas foram
15 dissolvidas em dioxano (60 ml), e adicionou-se solução aquosa de amônia a 28% (60 ml). A mistura resultante foi agitada a 60 °C por 4,5 h em um tubo vedado. Depois de deixar resfriar, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. Depois de remover o dioxano por
20 destilação, o resíduo foi extraído 5 vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 96:4), para obter o composto do
25 título com baixa polaridade (2,31 g) e o composto do título com alta polaridade (4,31 g).

Composto de baixa polaridade:

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,44 (9H, s), 2,14–2,28 (2H, m), 3,01–3,08 (3H,

m), 3,23 (1H, dd, J=13,8, 3,9Hz), 3,47-3,49 (1H, m), 3,71-3,76 (1H, m), 5,32 (1H, d, J=7,3Hz).

MS (531) m/z: 265 (M+H⁺).

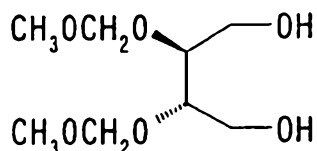
Composto de alta polaridade:

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,94-2,01 (1H, m), 2,37-2,44 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J=11,2, 14,1Hz), 3,04-3,07 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 4,62 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 265 (M+H⁺).

Exemplo Referencial 180

10 (2S,3S)-2,3-bis-(metóxi-metóxi)-1,4-butanodiol:



Adicionou-se cloro-metil-metil-éter (4,8 ml) em gotas a uma solução de L-tartarato de dietila (8,6 g), diisopropil-etil-amina (40 ml) e cloreto de metileno (40 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 18 h, enquanto a temperatura do sistema era aumentada gradualmente até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi diluído com acetato de etila e lavado com ácido clorídrico a 10%, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em tetraidrofurano. A

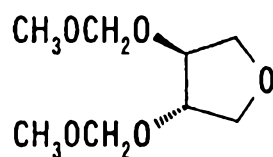
15

20

solução foi adicionada em gotas a uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (2,2 g) em tetraidrofurano sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 2 h sob resfriamento com gelo. Depois, adicionou-se cuidadosamente
 5 uma solução aquosa a 10% de sulfato ácido de sódio sob resfriamento com gelo, a mistura foi agitada por 1 h, e a mistura da reação foi diluída com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extraída com acetato de etila. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio
 10 anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (3,0 g).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,55–1,64 (2H,m), 3,44 (6H,s), 3,70–3,81 (6H,m), 4,70 (2H,d,J=6,9Hz), 4,76 (2H,d,J=6,9Hz).

Exemplo Referencial 181

15 (3S,4S)-3,4-bis-(metóxi-metóxi)-tetraidrofurano:



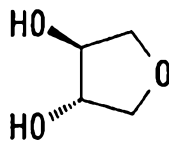
Adicionou-se azodicarboxilato de dietila (2,46 g) em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 180 (3,0 g), trifenilfosfina (4,5 g), tetraidrofurano (10 ml) e tolueno (40 ml), e a mistura foi
 20 agitada à temperatura ambiente por 4 dias. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se um solvente misto (160 ml) de hexano e dietil-éter (1:1) ao resíduo resultante, e a mistura foi agitada por 3 h. Os

insolúveis depositados foram então coletados por filtração. O filtrado foi concentrado, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter o composto do
5 título (1,95 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,38 (6H, s), 3,80 (2H, dd, J=9,2, 1,7 Hz), 4,00 (2H, dd, J=9,2, 4,4 Hz), 4,23 (2H, dd, J=4,4, 1,7 Hz), 4,67 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,71 (2H, d, J=6,9 Hz).

Exemplo Referencial 182

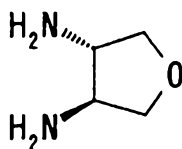
10 (3S,4S)-tetraidro-3,4-furanodiol:



Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (2,1 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 181 (1,95 g) em metanol (6,0 ml), e a mistura foi agitada por 18 h. Depois de concentrar a mistura da reação e diluir o
15 resíduo resultante com clorofórmio, e secar sobre carbonato de potássio, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (0,52 g).
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,77 (2H, d, J=4,7 Hz), 3,73 (2H, d, J=10,2 Hz), 4,08 (2H, dd, J=10,2, 3,7 Hz), 4,18–4,34 (2H, m).

20 Exemplo Referencial 183

(3S,4S)-tetraidro-3,4-furanodiamina:

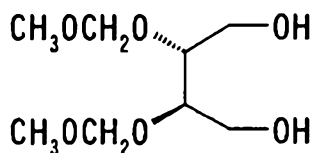


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 182, de uma maneira similar aos processos descritos nos Exemplos Referenciais 169 a 171.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35–1,46 (4H,m), 3,19 (2H,dd,J=5,6, 4,1Hz), 3,50 (2H,dd,J=9,0, 4,1Hz), 4,09 (2H,dd,J=9,0, 5,6Hz).

Exemplo Referencial 184

(2R,3R)-2,3-bis-(metóxi-metóxi)-1,4-butanodiol:

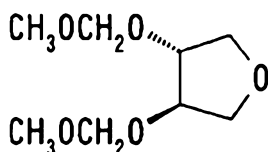


10 O composto do título foi obtido a partir de D-tartarato de dietila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 180.

RMN-¹H: igual àquela do enantiômero no Exemplo Referencial 180.

Exemplo Referencial 185

15 (3R,4R)-3,4-bis-(metóxi-metóxi)-tetraidrofurano:

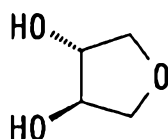


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 184, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 181.

RMN-¹H: igual àquela do enantiômero no Exemplo Referencial 181.

Exemplo Referencial 186

(3R, 4R)-tetraidro-3,4-furanodiol:

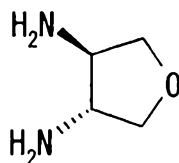


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 185, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 182.

RMN-¹H: igual àquela do enantiômero no Exemplo Referencial 182.

Exemplo Referencial 187

(3R, 4R)-tetraidro-3,4-furanodiamina:



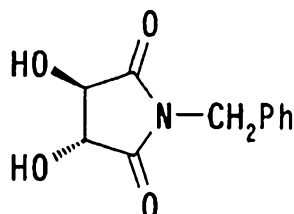
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 186, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 183.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: igual àquela do enantiômero no Exemplo

Referencial 183.

Exemplo Referencial 188

(3R,4R)-1-benzil-3,4-diidróxi-2,5-pirrolidinodiona:

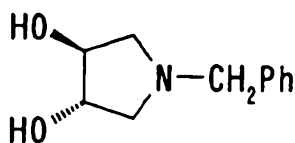


Ácido L-tartárico (30 g) e benzilamina (22 ml)
 5 foram adicionados a xileno (150 ml), e a mistura foi
 aquecida sob refluxo a 150 °C por 3 h, usando um sifão Dean-
 Stark. Depois de deixar a mistura da reação resfriar por
 toda a noite, os cristais foram coletados por filtração e
 lavados com acetona. O produto bruto resultante foi
 10 recristalizado em etanol, para obter o composto do título
 (23,2 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,36–4,40 (2H,m), 4,55 (cada 1H,AB tipo
 d, J=15Hz), 6,26–6,30 (2H,m), 7,25–7,35 (5H,m).

Exemplo Referencial 189

15 (3S,4S)-1-benzil-3,4-pirrolidinodiol:



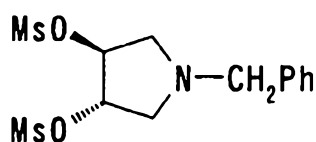
O composto obtido no Exemplo Referencial 188 (11
 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (110 ml), e adicionou-
 se hidreto de lítio e alumínio (5,69 g) parceladamente à

solução sob resfriamento com gelo. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente por 1 hora e depois sob refluxo por 1 h e por mais uma noite. Depois de deixar a mistura da reação resfriar, adicionou-se água (5,7 ml), uma solução
 5 aquosa a 15% (5,7 ml) de hidróxido de sódio, e água (17,1 ml), nesta ordem, sob resfriamento com gelo, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. Depois de filtrar os depósitos através de Celite e concentrar o licor-mãe sob pressão reduzida, o resíduo
 10 resultante foi recristalizado em acetato de etila, para obter o composto do título (6,35 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,40–2,44 (2H,m), 2,88–2,92 (2H,m), 3,58 (cada 1H,AB tipo d,J=7,8Hz), 4,04 (2H,t,J=4,2Hz), 7,25–7,34 (5H,m).

Exemplo Referencial 190

15 metano-sulfonato de (3S,4S)-1-benzil-4-[(metil-sulfonil)oxi]-pirrolidinila:

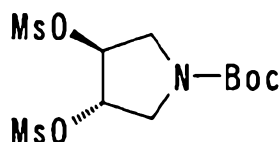


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 189, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 169.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,76 (2H,dd,J=11,4,6Hz), 3,08 (6H,s), 3,64 (2H,d,J=2,5Hz), 3,68–3,75 (2H,m), 5,12–5,15 (2H,m), 7,27–7,35 (5H,m).

Exemplo Referencial 191

(3S,4S)-3,4-bis-[(metil-sulfonil)oxi]-1-pirrolidino-
carboxilato de t-butila:



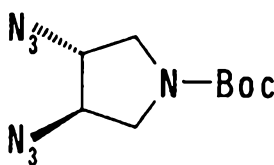
O composto obtido no Exemplo Referencial 190 (1,57
 5 g) foi dissolvido em 1,2-dicloro-etano (16 ml), adicionou-se
 cloro-formiato de 1-cloro-etila (0,73 ml) à temperatura
 ambiente, e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo
 por 4 h. Depois de remover o solvente por destilação sob
 pressão reduzida, adicionou-se metanol (16 ml) ao resíduo
 10 resultante, e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo
 por 1 h, deixada resfriar, e concentrada. Os cristais
 obtidos por recristalização em acetato de etila foram
 coletados por filtração, para obter o cloridrato de (3S,4S)-
 3,4-bis-[(metil-sulfonil)oxi]-1-pirrolidina (1,30 g), como
 15 cristais incolores. Adicionou-se dicarbonato de di-t-butila
 (1,15 ml) a uma solução do cloridrato assim obtido e
 trietil-amina (1,40 ml) em cloreto de metileno (26 ml), e a
 mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente.
 Depois de concentrar a mistura da reação, o resíduo foi
 20 diluído com acetato de etila, lavado com água e solução
 aquosa saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato
 de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob
 pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por

cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:9 → 1:1), para obter o composto do título (1,40 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 3,12 (6H, s), 3,70–3,73 (2H, m),
5 3,79 (1H, d, J=4,5 Hz), 3,82 (1H, d, J=4,5 Hz), 5,19 (2H, br).

Exemplo Referencial 192

(3R,4R)-3,4-diazido-1-pirrolidino-carboxilato de t-butila:

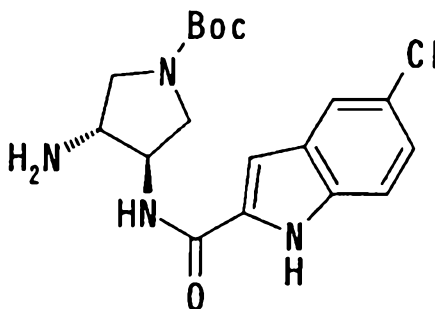


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 191, de uma maneira
10 similar àquela do Exemplo Referencial 170.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 3,37–3,46 (2H, m), 3,64–3,71 (2H, m), 3,96 (2H, t, J=3,2 Hz).

Exemplo Referencial 193

(3R,4R)-3-amino-4-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-carboxilato de t-butila:

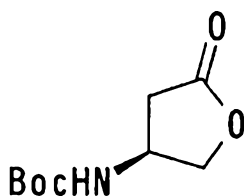


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 192, de uma maneira similar àquela dos Exemplos Referenciais 171 e 172.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39 (9H, s), 2,95–3,00 (1H, m), 3,09–3,13 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=10, 6,5 Hz), 3,68 (1H, dd, J=10, 7,8 Hz), 4,04–4,09 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,50 (1H, d, J=6,5 Hz), 11,77 (1H, br).

Exemplo Referencial 194

(3S)-5-oxotetraidro-3-furanil-carbamato de t-butila:

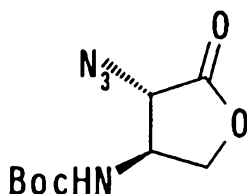


Adicionou-se dicarbonato de di-t-butila (4,1 g) e 10% de paládio sobre carvão (0,4 g) a uma solução de (3S)-(-)-tetraidro-5-oxo-3-furanil-carbamato de benzila (3,3 g) em tetraidrofurano (20 ml), e a mistura foi agitada por 1 dia em uma atmosfera de hidrogênio. Depois de filtrar os insolúveis através de um leito de Celite, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter o composto do título (1,5 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,45 (1H, dd, J=17,8, 2,7 Hz), 2,86 (1H, dd, J=17,8, 7,3 Hz), 4,12–4,23 (1H, m), 4,54–4,62 (2H, m), 4,85–4,95 (1H, m).

Exemplo Referencial 195

(3S,4S)-4-azido-5-oxotetraidro-3-furanil-carbamato de t-
butila:



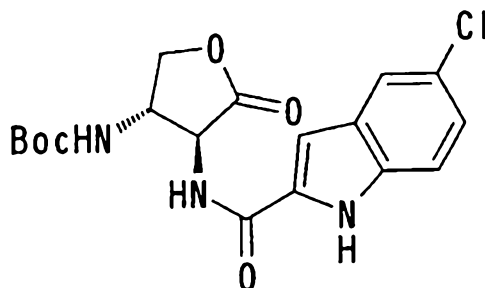
Adicionou-se bis-(trimetil-silil)-amida de lítio 1
5 M (solução em tetraidrofurano, 8,65 ml) em gotas a uma
solução do composto obtido no Exemplo Referencial 194 (0,87
g) em tetraidrofurano (20 ml) a -78 °C, e a mistura foi
agitada por 30 min. Depois de adicionar uma solução de p-
tolueno-sulfonil-azida (1,02 g) em tetraidrofurano (10 ml),
10 e agitar a mistura por 5 min, adicionou-se trimetil-cloro-
silano (1,7 ml), e a mistura foi agitada por 2 h, enquanto a
temperatura do sistema era aumentada gradualmente até a
temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com
dietil-éter, lavada com ácido clorídrico a 10%, adicionou-se
15 5% de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e
solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois foi
secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo
resultante foi purificado por cromatografia de coluna em
20 sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter o
composto do título (0,62 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 4,09 (1H, dt, J=15,3, 7,6 Hz),
4,12-4,23 (1H, m), 4,37-4,50 (1H, m), 4,54 (1H, dd, J=9,0, 7,6 Hz),

4,81-4,90 (1H,m) .

Exemplo Referencial 196

(3S,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-oxotetraidro-3-furanil-carbamato de t-butila:

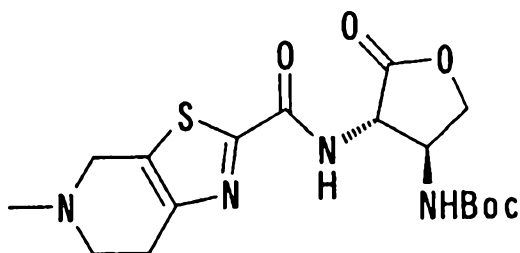


5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 195, de uma maneira similar àquela dos Exemplos Referenciais 90 e 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H,s), 4,01-4,13 (1H,m), 4,20- 4,36 (1H,m), 4,78-4,93 (2H,m), 6,15 (1H,s), 6,93 (1H,s), 7,03-7,11 (1H,m), 7,20-7,28 (1H,m), 7,30 (1H,d,J8,8Hz), 7,61 (1H,s), 9,27 (1H,s) .

Exemplo Referencial 197

(3S,4S)-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-tiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-5-oxotetraidro-3-furanil-carbamato de t-butila:

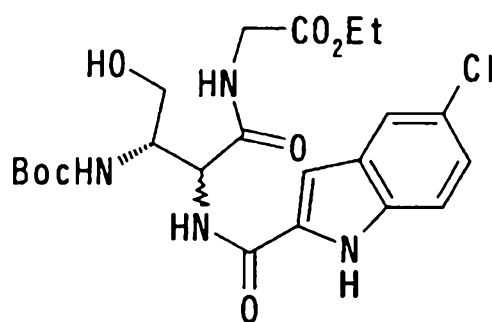


O composto do título foi obtido produzindo (3S,4S)-4-amino-5-oxotetraidro-3-furanil-carboxilato de t-butila a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 195, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 90, e depois reagindo com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de acordo com as condições de reação do Exemplo Referencial 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H,s), 2,52 (3H,s), 2,83 (2H,t,J=5,9 Hz), 2,79–3,02 (2H,m), 3,74 (2H,s), 4,03–4,12 (1H,m), 4,21–4,36 (1H,m), 4,80–4,95 (2H,m), 6,14–6,24 (1H,m), 7,76–7,85 (1H,m).

Exemplo Referencial 198

2-[(3S)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-hidróxi-butanoil)-amino]-acetato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 196 (0,4 g), cloridrato do éster etílico de glicina (1,0 g) e trietil-amina (1,0 ml) foram adicionados a etanol (20 ml), e a mistura foi aquecida e agitada a 60 oC por 18 h. A mistura da reação foi diluída com clorofórmio e lavada com

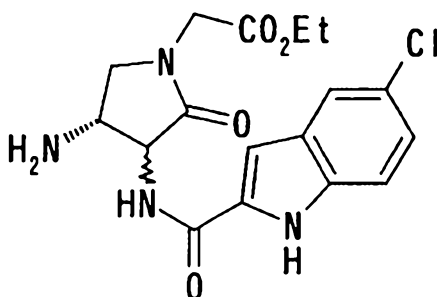
uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo
 5 resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 98:2), para obter o composto do título (0,31 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,34 (6H, s), 1,36 (3H, s), 3,51-3,63 (0,6H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,06 (2H, q, J=7,0
 10 Hz), 4,11-4,23 (1,4H, m), 4,67-4,82 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 6,48 (0,4H, d, J=9,5 Hz), 6,80 (0,6H, d, J=9,5 Hz), 7,10-7,22 (2H, m), 7,42 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,72 (0,4H, d, J=2,0 Hz), 7,73 (0,6H, d, J=2,0 Hz), 8,23-8,31 (0,6H, m), 8,34-8,41 (0,4H, m), 8,43-8,50 (1H, m), 11,83 (1H, s).

15

Exemplo Referencial 199

cloridrato de 2-((4R)-4-amino-3-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etila:



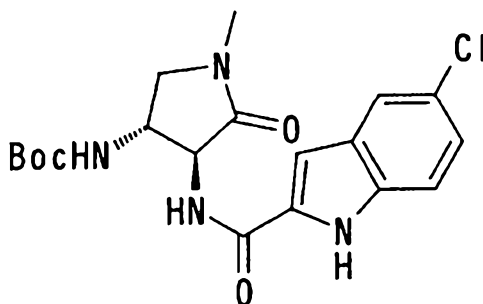
O composto do título foi obtido convertendo o composto obtido no Exemplo Referencial 198 em um derivado de
 20 pirrolidona, usando as condições de reação descritas no Exemplo Referencial 181, e depois removendo um grupo t-

butóxi-carbonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17 (2H,t,J=7,0Hz), 1,23 (1H,t,J=7,0Hz),
 3,31-3,40 (0,6H,m), 3,57 (0,4H,d,J=11,2Hz), 3,90-4,23 (4H,m),
 5 4,42 (0,6H,dd,J=12,0,6,1Hz), 4,50-4,60 (0,4H,m), 4,62 (0,6H,dd,
 J=12,0, 3,9Hz), 5,12-5,23 (0,4H,m), 7,17 (0,4H,s), 7,20 (0,4H,
 dd,J=8,8,2,0Hz) , 7,28 (0,6H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,30 (0,6H,s),
 7,44 (0,4H,d,J8,8Hz), 7,50 (0,6H,d,J=8,8Hz), 7,75 (1H,d,J=2,0
 Hz), 8,20-8,33 (1H,m), 8,71-8,94 (3,6H,m), 9,22-9,35 (0,4H,m),
 10 11,97 (0,4H,s), 12,44 (0,6H,s).

Exemplo Referencial 200

(3R,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)-acetato de t-butila:



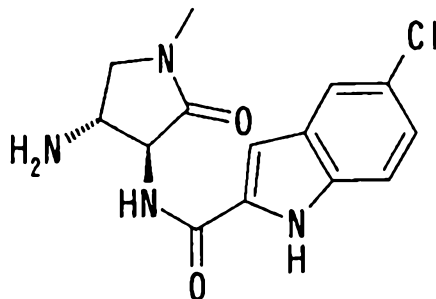
O composto do título foi obtido tratando um
 15 composto obtido pela reação do composto obtido no Exemplo Referencial 196 com metil-amina (solução a 40% em metanol), em um derivado de pirrolidona, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 198, sob as mesmas condições de reação descritas no Exemplo Referencial 181.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (9H,s), 2,90 (3H,s), 4,26 (1H,br,s), 4,36
 (2H,m), 4,51-4,52 (1H,m), 5,35 (1H,br,s), 6,95-6,99 (2H,m),

7,22–7,32 (3H,m), 7,63(1H,s), 8,95(1H,br,s).

Exemplo Referencial 201

N-[(3S,4R)-4-amino-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-5-cloro-
indol-2-carboxamida:

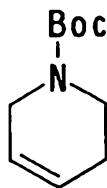


5 O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 200 de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,95(3H,d,J5,1Hz), 3,91–3,93(1H,m), 4,19
(1H,d,J3,7Hz), 4,36(1H,dd,J=11, 1,7Hz), 4,48(1H,dd,J=11,
10 2,0Hz), 6,90–6,97(2H,m), 7,21–7,33(2H,m), 7,62(1H,d,J=2,0
Hz), 8,90(1H,s).

Exemplo Referencial 202

3,6-diidro-1(2H)-piridino-carboxilato de t-butila:



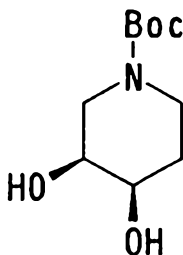
Adicionou-se dicarbonato de di-t-butila (6,55 g) a
15 uma mistura de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,50 g) e uma

solução aquosa a 10% (3,0 ml) de carbonato de sódio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. Adicionou-se água à mistura da reação, para conduzir extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante
 5 foi lavada com ácido clorídrico 0,5 N, água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, nesta ordem, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do
 10 título (5,08 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,12 (2H, br, s), 3,48 (2H, t, J= 5,6 Hz), 3,88 (2H, br, s), 5,60 (1H, br, s), 5,78–5,90 (1H, m).

Exemplo Referencial 203

(3R*,4S*)-3,4-diidróxi-1-piperidino-carboxilato de t-butila:



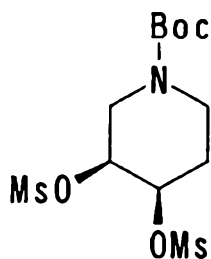
15 O composto obtido no Exemplo Referencial 202 (18,45 g) foi dissolvido em acetonitrila (200 ml), e adicionou-se água (38 ml), uma solução aquosa 0,039 M (82 ml) de tetróxido de ósmio e N-óxido de N-metil-morfolina (23,13 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por
 20 17 horas. Um excesso de agente oxidante foi tratado com uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio, para conduzir extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante

foi lavada com água, ácido clorídrico 0,5 N, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo
 5 resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:3), para obter o composto do título (15,0 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,60–1,73 (1H, m), 1,77–1,90 (1H, m), 2,68 (1H, br, s), 2,80–3,20 (1H, br), 3,22–3,32 (1H, m), 3,42
 10 (1H, dd, J=14,3,3,4 Hz), 3,50–3,62 (2H, m), 3,77 (1H, brs), 3,81–3,92 (1H, m).

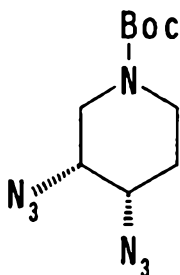
Exemplo Referencial 204

(3R*,4S*)-3,4-bis-[(metil-sulfonil)oxi]-1-piperidino-
carboxilato de t-butila:



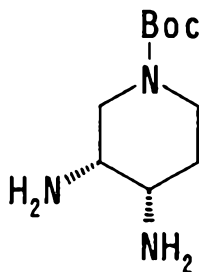
15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 203, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 169.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,85–1,97 (1H, m), 2,08–2,20 (1H, m), 3,00–4,20 (4H, m), 3,12 (6H, s), 4,85 (1H, br, s), 4,94 (1H,
 20 br, s).

Exemplo Referencial 205(3R*,4S*)-3,4-diazido-1-piperidino-carboxilato de t-butila:

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 204, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 170.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,70–1,80 (1H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 3,05–4,00 (6H, m).

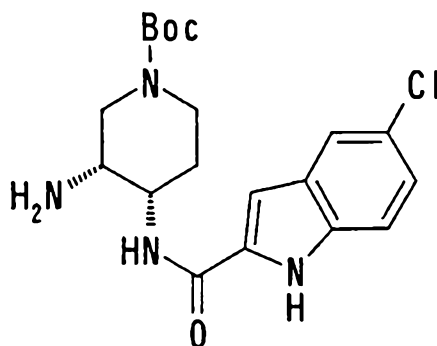
Exemplo Referencial 206(3R*,4S*)-3,4-diamino-1-piperidino-carboxilato de t-butila:

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 205, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 171.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,48–1,60 (2H, m), 1,80–2,10 (4H, br), 2,85–2,91 (2H, m), 2,97 (1H, br, s), 3,09 (1H, dd, J=13,6, 2,7Hz), 3,74 (1H, dd, J=13,6, 4,2Hz), 3,81 (1H, s).

Exemplo Referencial 207

(3R*,4S*)-3-amino-4-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
1-piperidino-carboxilato de t-butila:



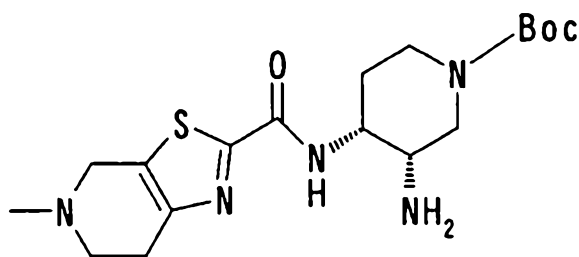
O composto obtido no Exemplo Referencial 206 (3,23
 5 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (100 ml), e
 adicionou-se trietil-amina (2,08 ml) e o composto obtido no
 Exemplo Referencial 52 (3,80 g) à solução. A mistura foi
 agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura da
 reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se
 10 água ao resíduo para conduzir extração com cloreto de
 metileno. A camada orgânica resultante foi lavada com uma
 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução
 aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de
 sódio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O
 15 resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
 coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 →
 10:1), para obter o composto do título (2,70 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,58 (3H,m), 1,41 (9H,s), 1,75–1,90
 (1H,m), 2,95 (1H,br,s), 2,98–3,05 (1H,m), 3,19–3,28 (1H,m),
 20 3,74 (1H,dd,J=19,5, 15,4Hz), 3,79 (1H,br,s), 4,04–4,12 (1H,m),

7,17 (1H, dd, J=8,7, 1,9Hz), 7,21 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=8,7Hz),
7,68 (1H, d, J=1,9Hz), 8,00 (1H, br, d, J=7,6Hz), 11,80 (1H, s).

Exemplo Referencial 208

(3R*,4S*)-3-amino-4-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-
5 c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-1-piperidino-carboxilato
de t-butila:



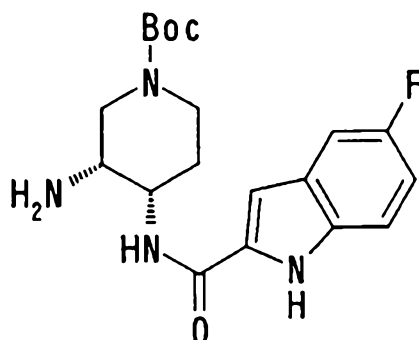
O composto obtido no Exemplo Referencial 206 (3,23
g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (100 ml), e
adicionou-se trietil-amina (2,08 ml). O composto obtido no
10 Exemplo Referencial 149 (3,83 g) foi então adicionado, e a
mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A
mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e
adicionou-se água ao resíduo para conduzir extração com
cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi
15 lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de
sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e
secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi
removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo
resultante foi purificado por cromatografia de coluna em
20 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 10:1 → 5:1), para
obter o composto do título (2,27 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30–1,62 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,78–1,88

(1H,m), 2,51(3H,s), 2,81(2H,t,J=5,9Hz), 2,85–2,98(3H,m), 3,00–3,15(2H,m), 3,71(2H,s), 3,80–4,15(3H,m), 7,79(1H,br,s).

Exemplo Referencial 209

(3R*,4S*)-3-amino-4-[(flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-piperidino-carboxilato de t-butila:



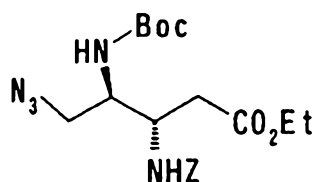
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 206 e ácido 5-flúor-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 172.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,40–1,70(3H,m), 1,48(9H,s), 2,79–2,92(1H,m), 2,99–3,14(1H,m), 4,00–4,23(3H,m), 6,85(1H,s), 7,04(1H,td,J=9,0,2,4Hz), 7,07–7,20(1H,br), 7,27(1H,dd,J=9,0,2,4Hz), 7,35(1H,d,J=9,0,4,4Hz), 9,25–9,50(1H,br).

MS (ESI)m/z: 377 (M+H)⁺.

15 Exemplo Referencial 210

(3S,4R)-5-azido-3-[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-valerato de etila:



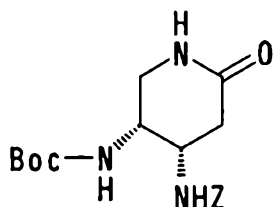
Adicionou-se sucessivamente trietil-amina (4,80 ml) e cloreto de metano-sulfonila (1,55 ml) em gotas a uma solução do composto (3S,4S) obtido no Exemplo Referencial 168 (composto com baixa polaridade) (7,1 g) em cloreto de metileno (100 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 30 min sob resfriamento com gelo. A mistura da reação foi diluída com clorofórmio e lavada com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um derivado de metano-sulfonila (9,20 g). Uma solução do derivado de metano-sulfonila assim obtido, azida de sódio (5,64 g) e N,N-dimetilformamida (100 ml) foi agitada a 80 °C por 20 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio), para obter o composto do título (5,42 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,24 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,43 (9H, s), 2,56–2,68 (2H, m), 3,48–3,60 (2H, m), 3,88–3,97 (1H, m), 4,04–4,20 (3H, m), 4,88–4,97 (1H, br), 5,10 (2H, s), 5,60–5,75 (1H, br), 7,30–7,40 (5 H, m).

MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 211

(4S,5R)-5-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-2-oxo-piperidin-4-il-
carbamato de benzila



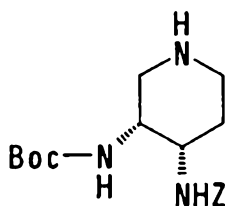
Um catalisador Lindlar (2,71 g) foi adicionado a
 5 uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 210
 (5,42 g) em um solvente misto de etanol (150 ml) e
 tetraidrofurano (10,0 ml), e a mistura foi agitada por 3 h
 sob uma atmosfera de hidrogênio, e depois por 14 h sob
 nitrogênio. Depois de remover os insolúveis através de um
 10 leito de Celite, e concentrar o filtrado sob pressão
 reduzida, o resíduo resultante foi dissolvido em
 tetraidrofurano (30 ml), e adicionou-se trietil-amina (3,0
 ml) a ele. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por
 1,5 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila
 15 e lavada com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, uma
 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução
 aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a
 camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o
 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e
 20 o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
 coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 25:1), para obter
 o composto do título (2,50 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,30–2,50 (1H, br), 2,65–2,90 (1H, br), 3,15–3,30 (1H, br), 3,35–3,65 (1H, br), 4,00–4,25 (2H, br), 5,11 (2H, s), 5,55–5,60 (1H, br), 5,65–5,90 (1H, br), 6,25–6,55 (1H, br), 7,28–7,40 (5H, m).

5 MS (ESI) m/z: 364 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 212

(3R, 4S)-5-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-piperidin-4-il-
carbamato de benzila



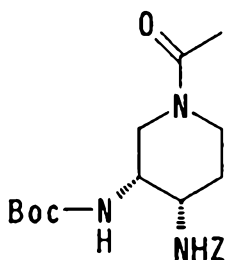
Adicionou-se complexo de borano:tetraidrofurano 1
10 M (solução em tetraidrofurano, 34,0 ml) em gotas a uma
solução de tetraidrofurano (70 ml) do composto obtido no
Exemplo Referencial 211 (2,49 g) sob resfriamento com gelo,
e a mistura foi agitada por 20 h, enquanto a temperatura do
sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente.
15 Adicionou-se metanol (100 ml) à mistura da reação, e o
solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.
Adicionou-se etanol (45 ml), água (5 ml) e trietil-amina (10
ml) ao resíduo, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 24
h. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo
20 resultante foi purificado por cromatografia de coluna em
sílica-gel (clorofórmio:metanol:água 7:3:1, camada
inferior), para obter o composto do título (1.61 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,65–1,72 (2H, m), 2,67 (1H, t, J=12, OHz), 2,82 (12H, d, J=12, OHz), 2,90–3,10 (1H, br), 3,60–3,80 (2H, m), 3,90–4,00 (1H, m), 5,00–5,20 (2H, m), 5,40–5,60 (2H, br), 7,25–7,74 (5H, m).

5 MS (FAB) m/z: 350 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 213

(3R,4S)-1-acetil-4-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido pela reação do
10 composto obtido no Exemplo Referencial 212 com cloreto de acetila e trietil-amina, em cloreto de metileno.

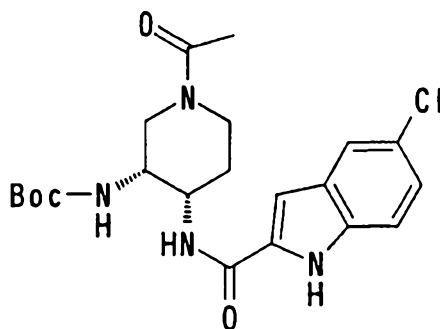
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,85–2,15 (2H, m), 2,07 (1,5H, s), 2,14 (1,5H, s), 2,75–2,90 (1H, m), 3,10–3,20 (0,5H, m), 3,25–3,35 (0,5H, br, d, J=14, 2Hz), 3,65–4,05 (3H, m), 4,38–4,47 (0,5H, br, d, J=13, OHz), 4,5,4–4,63 (0,5H, m), 4,69–4,83 (1H, br), 4,98–5,20 (2,5H, m), 5,90–6,05 (0,5H, br), 7,30–7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 214

(3R,4S)-1-acetil-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-piperidino-carboxilato de t-butila:

20



Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (532 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 213 (745 mg) em etanol (50 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Os insolúveis foram removidos por filtração através de Celite, e o filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tratado com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (467 mg), de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 68, para obter o composto do título (650 mg).

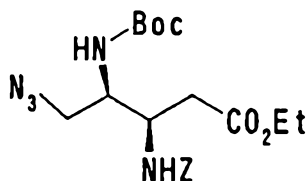
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (9H, s), 1,60–1,80 (2H, m), 2,12 (1H, s), 2,16 (2H, s), 2,30–2,45 (0,5H, m), 2,67–2,82 (0,3H, m), 2,89 (0,7H, d, J=13,7Hz), 3,23 (0,7H, t, J=12,9Hz), 3,37 (0,3H, d, J=13,7Hz), 3,81–3,95 (1H, m), 4,05–4,33 (2H, m), 4,62–4,72 (0,3H, br), 4,77 (0,7H, d, J=13,7Hz), 5,10–5,27 (1H, m), 6,81 (0,3H, br, s), 6,85 (0,7H, s), 7,21 (1H, br, d, J=8,8Hz), 7,34 (1H, d, J=8,8Hz), 7,57 (0,3H, br, s), 7,61 (0,7H, s), 8,55–8,65 (0,5H, br), 9,43–9,53 (0,7H, br), 9,60–9,70 (0,3H, br).

MS (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 215

(3R,4R)-5-azido-3-[[(benzilóxi)-carbonil]-amino]-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-valerato de etila:

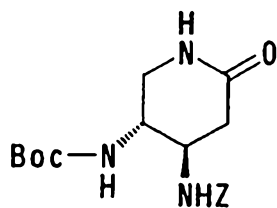


O composto do título foi obtido a partir do composto (3R,4S) (composto de alta polaridade) obtido no Exemplo Referencial 168, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 210.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H,t,J=6,6Hz), 1,42 (9H,s), 2,51– 2,63 (2H,m), 3,43–3,50 (2H,m), 3,84–3,92 (1H,m), 4,03–4,23 (3H,m), 5,10 (2H,s), 5,11–5,24 (1H,m), 5,54–5,60 (1H,m), 7,32–7,44 (5H,m).

Exemplo Referencial 216

- 10 (4R,5R)-5-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-2-oxo-piperidin-4-il-carbamato de benzila:

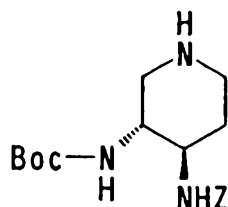


O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 215, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 211.

- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35 (9H,s), 2,19 (1H,dd,J=17,4, 9,1Hz), 2,41–2,51 (1H,m), 2,97 (1H,t,J=9,1Hz), 3,00–3,11 (1H,m), 3,51–3,64 (1H,m), 3,67–3,73 (1H,m), 5,00 (2H,s), 6,71–6,80 (1H,m), 7,20–7,30 (5H,m), 7,44–7,52 (1H,m), 8,30 (1H,s).

Exemplo Referencial 217

(3R, 4R)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-piperidin-4-il-
carbamato de benzila:

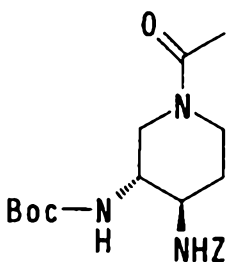


O composto do título foi obtido tratando o
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 216, de uma maneira
 similar àquela do Exemplo Referencial 212.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (9H, s), 2,05 (2H, d, J=12,9Hz), 2,40 (1H,
 t, J=11,0Hz), 2,63 (1H, t, J=12,0Hz), 3,09 (1H, d, J=12,0Hz), 3,31
 (1H, d, J=11,0Hz), 3,42-3,53 (2H, m), 4,80-4,91 (1H, m), 5,09 (2H,
 10 s), 5,23-5,32 (1H, m), 7,34-7,41 (5H, m).

Exemplo Referencial 218

(3R, 4R)-1-acetil-4-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-piperidin-
3-il-carbamato de t-butila:

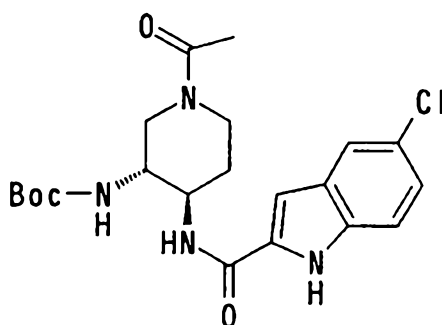


O composto do título foi obtido tratando o
 15 composto obtido no Exemplo Referencial 217, de uma maneira
 similar àquela do Exemplo Referencial 213.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H,s), 1,53-1,67 (1H,m), 1,89-2,00 (1H,m), 2,09 (1,5H,s), 2,15 (1,5H,s), 2,57 (1H,t,J=12,OHZ), 2,78 (1H,t,J=12,OHZ), 3,20-3,30 (1H,m), 3,40-3,56 (2H,m), 4,23-4,31 (1H,m), 4,45-4,56 (1H,m), 5,01-5,08 (1H,m), 5,10 (2H,s), 7,32-7,44 (5H,m).

Exemplo Referencial 219

(3R,4R)-1-acetil-4-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:

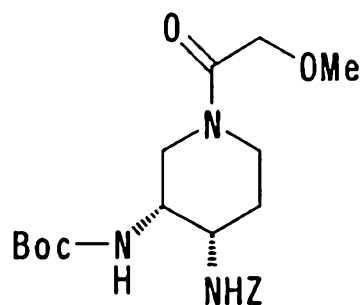


O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 218, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (9H,s), 1,42-1,56 (2H,m), 2,00-2,10 (1H,m), 2,12 (1,5H,s), 2,17 (1,5H,s), 2,31-2,43 (1H,m), 2,67-3,00 (1H,m), 3,55-3,63 (1H,m), 3,78-4,00 (1H,m), 4,03-4,21 (1H,m), 4,78-5,24 (2H,m), 6,91 (0,5H,s), 6,92 (0,5H,s), 7,22-7,32 (1H,m), 7,33 (1H,d,J=8,8Hz), 7,58 (1H,s), 9,45 (0,51-1,s), 9,51 (0,5H,s).

Exemplo Referencial 220

(3R,4S)-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-il-carbamato de benzila:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 212 e cloreto de metóxi-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 213.

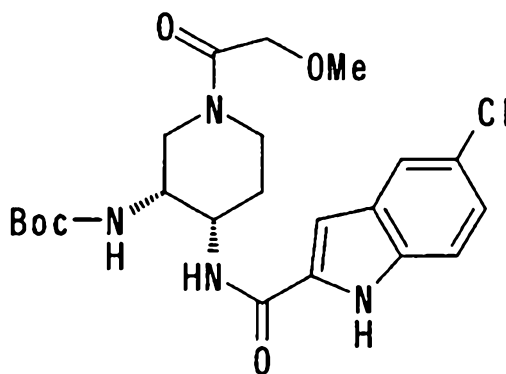
5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,70–2,15 (2H, m), 2,70– 2,85 (1H, m), 2,90–3,30 (1H, m), 3,35–3,70 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,75–3,90 (2H, m), 3,90–4,25 (3H, m), 4,40–4,80 (1H, m), 5,05–5,09 (1H, m), 5,10 (2H, br, s), 7,30–7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 322 (M+H⁺).

10

Exemplo Referencial 221

(3R,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 220, de uma maneira

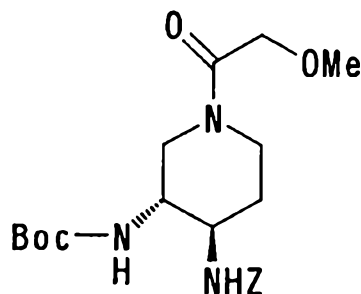
similar àquela do Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (9H, s), 1,60–1,80 (1H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 2,70–2,80 (0,6H, m), 2,90–3,00 (0,4H, m), 3,15–3,30 (0,4H, m), 3,32–3,40 (0,6H, m), 3,46, 3,49 (total 3H, cada s), 3,85–4,30 (5H, m), 4,55–4,80 (1H, m), 5,11 (0,4H, br, s), 6,05 (0,6H, br, s), 6,86 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J=8,7, 2,0Hz), 7,33 (1H, dd, J=8,7Hz), 7,61 (1H, s), 8,40–8,60 (1H, m), 9,41 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 465 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 222

10 (3R, 4R)-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-il-carbamato de benzila:

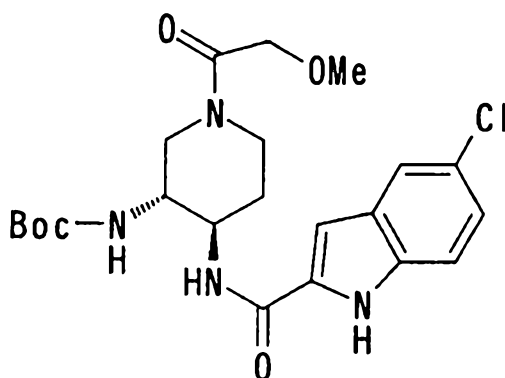


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 217 e cloreto de metóxi-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 213.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 1,45–1,67 (1H, m), 2,01–2,14 (1H, m), 2,63 (1H, t, J=12,0Hz), 2,75 (1H, t, J=12,0Hz), 3,20–3,30 (1H, m), 3,32–3,41 (5H, m), 3,44–3,56 (2H, m), 4,21–4,32 (1H, m), 4,50–4,63 (1H, m), 5,03–5,08 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,32–7,40 (5H, m).

Exemplo Referencial 223

(3R,4R)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:

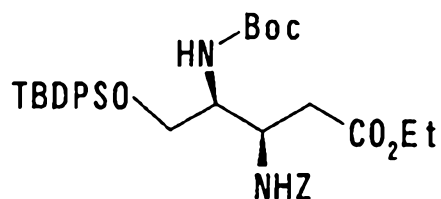


O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 222 e ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (9H, s), 1,41-1,56 (2H, m), 2,11- 2,23 (0,5H, m), 2,34-2,50 (0,5H, m), 2,78-2,89 (0,5H, m), 3,01-3,12 (0,5H, m), 3,42 (5H, s), 3,45-3,56 (1H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 4,00-4,21 (2H, m), 4,78-5,21 (2H, m), 6,91 (0,5H, s), 6,93 (0,5H, s), 7,23 (1H, dd, J=8,8,2,0Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,59 (1H, s), 9,37 (0,5H, s), 9,54 (0,5H, s).

Exemplo Referencial 224

15 (3R,4S)-3-[[(benzilóxi)-carbonil]-amino]-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-[[t-butil-(difenil)-silil]oxi]-valerato de etila

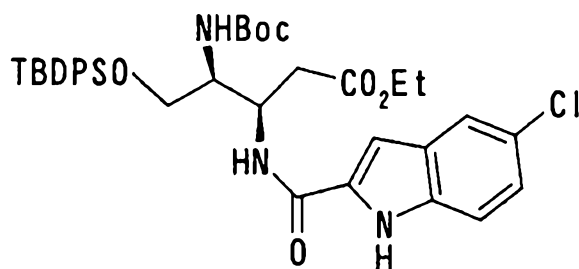


Trietil-amina (0,47 ml), imidazol (0,19 g) e t-butil-cloro-fenil-silano (0,7 ml) foram adicionados sucessivamente a uma solução do composto (3R,4S) (composto de alta polaridade) (0,74 g) obtido no Exemplo Referencial 168 em N,N-dimetil-formamida (30 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 4 dias enquanto a temperatura do sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 8:1), para obter o composto do título (0,85 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,19 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,40 (9H, s), 2,40–2,50 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J=15,9, 4,5 Hz), 3,56–3,67 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J=11,2, 4,5 Hz), 3,78–3,89 (1H, m), 4,08 (2H, q, J=7,4 Hz), 4,21–4,30 (1H, m), 4,99–5,13 (3H, m), 5,41–5,52 (1H, m), 7,40–7,53 (6H, m), 7,60–7,72 (4H, m).

Exemplo Referencial 225

(3R,4S)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-[[t-butil-(difenil)-silil]oxi]-3-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-

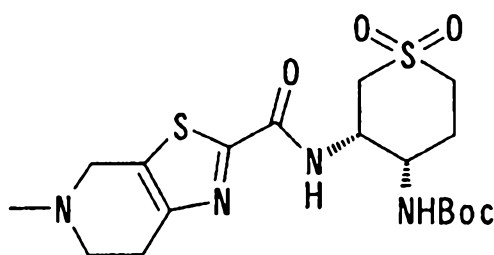
valerato de etila

O composto do título foi obtido removendo o grupo benzilóxi-carbonila do composto obtido no Exemplo Referencial 224 e condensando com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,10 (9H, s), 1,20 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,32 (9H, s), 2,40-2,52 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J=15,9,4,5 Hz), 3,67-3,81 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,56-4,74 (1H, m), 5,00-5,11 (1H, m), 6,81 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J=8,8,2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,40-7,50 (6H, m), 7,58 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,63-7,74 (5H, m), 9,01-9,14 (1H, m)

Exemplo Referencial 226

(3R*,4R*)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-carbamato de t-butila



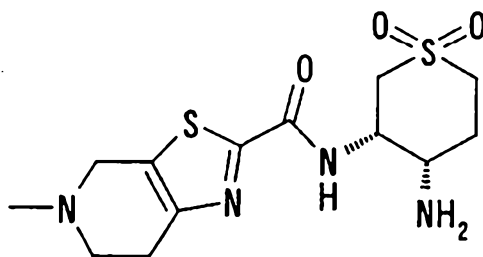
O composto do título foi obtido a partir do composto (3R*,4R*) (composto de baixa polaridade) obtido no Exemplo Referencial 179 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 68.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43(9H,s), 2,30-2,37(2H,m), 2,51(3H,s), 2,82-2,85(2H,m), 2,92-2,95(2H,m), 3,17-3,20(4H,m), 3,40-3,43(1H,m), 3,69-3,77(2H,m), 3,97-3,98(1H,m), 4,98(1H,br), 5,25(1H,br).

10

Exemplo Referencial 227

cloridrato de N-(3R*,4R*)-4-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo [5,4-c]piridino-2-carboxamida:



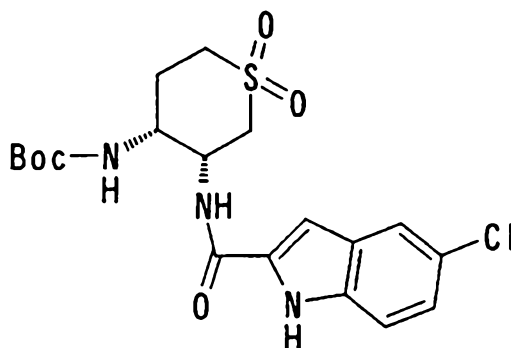
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 226, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,29-2,33(2H,m), 2,93(3H,s), 3,16(2H,br), 3,40(2H,br), 3,52(2H,br), 3,69-3,76(3H,m), 4,48(1H,br), 4,71-4,82(2H,m), 8,34(2H,br), 8,82(1H,br).

MS (ESI) m/z: 345(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 228

(3R*,4R*)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-carbamato de t-butila:



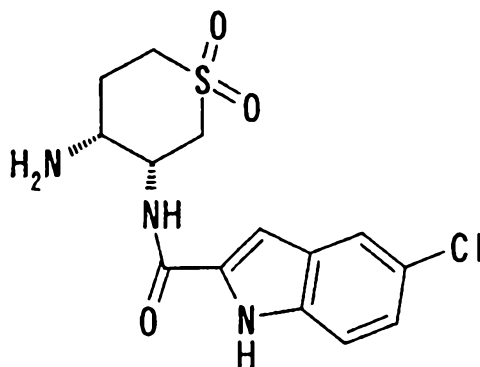
O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto (3R*,4R*) (composto de baixa polaridade) obtido no
 Exemplo Referencial 179 e do ácido 5-cloro-indol-2-
 carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo
 Referencial 68.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,34 (9H, s), 2,09 (2H, br), 3,07 (1H, d, J=
 10 12,6 Hz), 3,24-3,28 (1H, m), 3,48 (2H, br), 4,12 (1H, br), 4,53 (1H,
 br), 7,04 (1H, s), 7,16-7,18 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,67
 (1H, s), 8,37 (1H, br), 11,81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 229

15 cloridrato de N-(3R*,4R*)-4-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il]-5-cloro-indol-2-carboxamida:



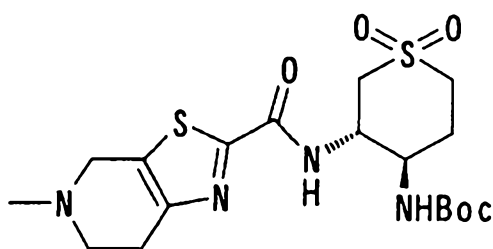
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 228, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,24–2,33 (2H,m), 3,43–3,55 (3H,m), 3,60–3,66 (1H,m), 3,77 (1H,br), 4,75–4,79 (1H,m), 7,18–7,21 (2H,m), 7,46 (1H,d,J=8,8Hz), 7,72 (1H,d,J=1,7Hz), 8,39 (2H,br), 8,58 (1H,d,J=6,8Hz), 11,93 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 342 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 230

10 (3R*,4S*)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-carbamato de t-butila



O composto do título foi obtido a partir do composto (3R*,4S*) (composto de alta polaridade) obtido no Exemplo Referencial 179 e do composto obtido no Exemplo

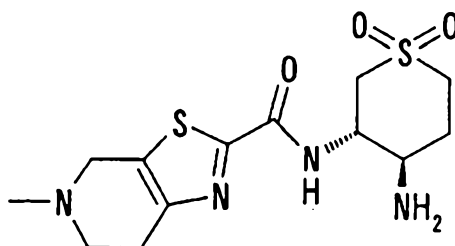
Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 98.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (9H, s), 2,14–2,24 (1H, m), 2,33–2,38 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,78–2,83 (2H, m), 2,86–2,95 (2H, m), 3,08–3,14 (3H, m), 3,55 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,68 (1H, d, J=15,5 Hz), 3,72 (1H, d, J=15,5 Hz), 3,86–3,88 (1H, m), 4,45–4,53 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 231

10 cloridrato de N-(3R*,4S*)-4-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo
[5,4-c]piridino-2-carboxamida:

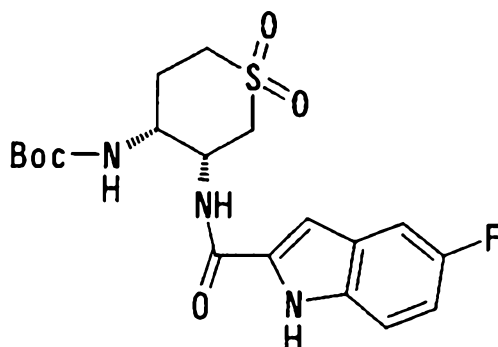


O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 230, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,03–2,12 (1H, m), 2,51 (1H, br), 2,93 (3H, s), 3,14 (2H, d, J=12,2 Hz), 3,28 (2H, br), 3,33 (2H, br), 3,48 (3H, br), 3,72 (2H, br), 4,49 (2H, br), 4,71–4,74 (1H, m), 8,38 (2H, br), 9,21–9,24 (1H, m).

20 Exemplo Referencial 232

(3R*,4R*)-3-{[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il-carbamato de t-butila



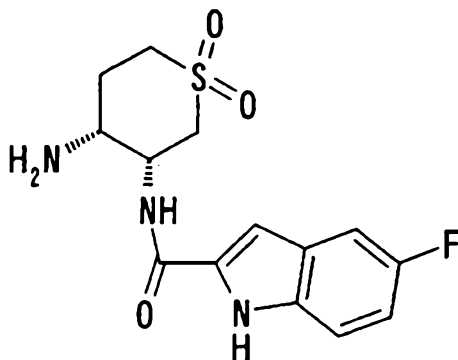
O composto do título foi obtido a partir do composto (3R*,4R*) (composto de baixa polaridade) obtido no Exemplo Referencial 179 e do ácido 5-flúor-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 5 Referencial 68.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,37 (9H, s), 2,10–2,13 (2H, m), 3,06 (1H, br), 3,37–3,49 (3H, m), 4,13 (1H, br), 4,57 (1H, br), 6,95–7,01 (2H, m), 7,14 (1H, br), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,8,4,5 Hz), 8,28 (1H, br), 11,68 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 233

cloridrato de N-(3R*,4R*)-4-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il]-5-flúor-indol-2-carboxamida:

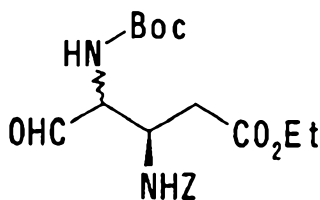


O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 232, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,25–2,31 (1H,m), 2,47 (1H,br), 3,30 (1H,br), 3,49–3,53 (2H,m), 3,60–3,66 (1H,m), 3,78 (1H,br), 4,79 (1H,br), 7,01–7,05 (1H,m), 7,21 (1H,s), 7,38 (1H,d,J=9,0Hz), 7,44 (1H,dd,J=8,8,4,4Hz), 8,40 (2H,br), 8,56 (1H,br), 11,81 (1H,s).
MS (ESI) m/z: 326 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 234

10 (3R)-3-{[(benzilóxi)-carbonil]-amino}-4-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-5-oxovalerato de etila:



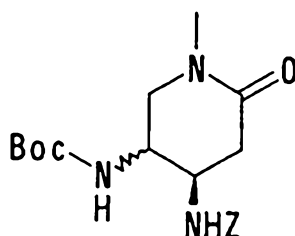
Adicionou-se complexo de trióxido de enxofre/ piridina (1,5 g) gradualmente a um solvente misto constituído do composto (3R,4S) (composto de alta polaridade) (0,5 g) obtido no Exemplo Referencial 168, sulfóxido de dimetila (6,8 ml) e trietil-amina (2,6 ml), e a
15 mistura foi agitada por 20 min. A mistura da reação foi vertida sobre água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa
20 saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi

purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (0,51 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H,t,J=7,4Hz), 1,44 (9H,s), 2,51-2,70 (2H,m), 4,01-4,23 (2H,m), 4,45-4,67 (1H,m), 5,00-5,23 (2H,s), 5,24-5,42 (1H,m), 7,23-7,43 (5H,m), 9,63 (0,5H,s), 9,67 (0,5H,s)

Exemplo Referencial 235

(4R)-5-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-1-metil-2-oxopiperidin-4-il-carbamato de benzila:



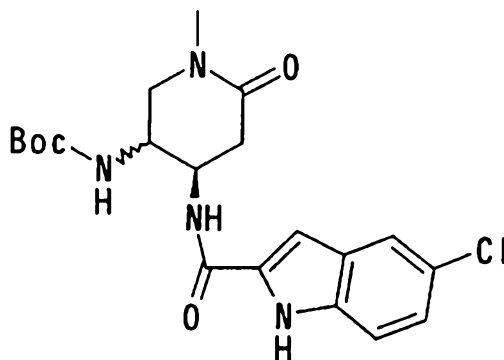
Adicionou-se sucessivamente ácido acético (0,27 ml) e metilamina 2 M (solução em tetraidrofurano, 1,0 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 234 (0,51 g) em etanol (10 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 1 h, enquanto a temperatura do sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente. Adicionou-se ciano-boro-hidreto de sódio (0,15 g), agitando a mistura por 18 h. A mistura da reação foi diluída com clorofórmio e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em tolueno

(20 ml). Adicionou-se trietil-amina (2 ml) a esta solução, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 98:2), para obter o composto do título (0,28 g).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,36 (3,6H,s), 1,38 (5,4H,s), 2,22–2,43 (1H,m), 2,44–2,61 (1H,m), 2,72 (1,2H,s), 2,80 (1,8H,s), 3,10 (0,5H,dd, J=12,5,8,3Hz), 3,21–3,30 (0,5H,m), 3,33–3,45 (1H,m), 3,56–3,82 (1H,m), 3,89–4,00 (1H,m), 4,94 (1H,d, J=8,1Hz), 5,00 (1,2H,s), 5,01 (0,8H,s), 6,89–7,02 (0,5H,m), 7,23–7,44 (5,5
10 H,m).

Exemplo Referencial 236

(4R)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do
15 composto obtido no Exemplo Referencial 235 e do ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 214.

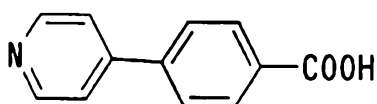
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,24 (5,4H,s), 1,35 (3,6H,s), 2,43–2,56 (2H,m), 2,80 (3H,s), 3,10–3,20 (1H,m), 3,30–3,52 (1H,m), 3,83–
20 3,91 (0,4H,m), 4,02–4,10 (0,6H,m), 4,20–4,31 (0,6H,m), 4,43–

4,54 (0,4H,m), 6,94 (0,6H,d,J=8,1Hz), 7,08 (1H,s), 7,16 (1H, dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,d,J=2,0Hz), 8,30 (0,4H,s), 8,36 (0,4H,d,J=7,3Hz), 8,43 (0,6H,d,J=8,3Hz), 11,75 (0,6H,s), 11,78 (0,4H,s).

5

Exemplo Referencial 237

cloridrato do ácido 4-(piridin-4-il)-benzóico:



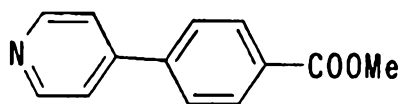
Dissolveu-se cloridrato de 4-bromo-piridina (11,7 g) e ácido 4-carbóxi-fenil-bórico (10,0 g) em um solvente misto de tolueno (250 ml) e água (250 ml), adicionou-se sucessivamente tetrakis-(trifenil-fosfina)-paládio(0) (5,0 g) e carbonato de sódio anidro (25,4 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo a 120 °C por 19 h. Depois disso, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e adicionou-se acetato de etila à mistura da reação, para extraí-la com água. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado à camada aquosa, para acidificá-la. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila e depois concentrada, e os sólidos depositados foram coletados, para obter o composto do título (8,37 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 8,11 (2H,d,J=8,8Hz), 8,14 (2H,d,J=8,8Hz), 8,35 (2H,d,J=6,6Hz), 8,97 (2H,d,J=6,6Hz).

MS (FAB) m/z: 200 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 238

4-(piridin-4-il)-benzoato de metila:

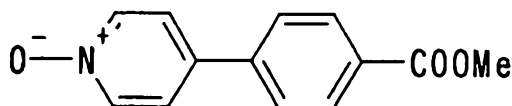


O composto obtido no Exemplo Referencial 237 (12,4 g) foi dissolvido em metanol (200 ml), adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (5 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 h. Depois de
 5 completada a reação, o solvente foi removido por destilação, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para extraí-lo com acetato de etila. O extrato foi secado sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação, e adicionou-se hexano ao
 10 resíduo, para solidificá-lo, obtendo desta forma o composto do título (9,86 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,96 (3H, s), 7,54 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,16 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,71 (2H, d, J=5,9 Hz).

Exemplo Referencial 239

15 N-óxido de 4-[4-(metóxi-carbonil)-fenil]-piridina:



O composto obtido no Exemplo Referencial 238 (1,49 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (30 ml), adicionou-se ácido m-cloro-perbenzóico a 70% (3,46 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se uma
 20 solução aquosa de sulfito de sódio, para conduzir separação

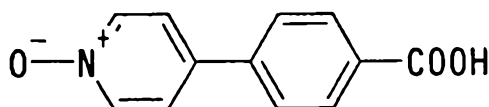
de líquidos. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação, para obter o composto do título
 5 (1,33 g).

RMN-¹H (DMSO) δ : 3,88 (3H, s), 7,86 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,30 (2H, d, J=7,2 Hz).

MS (FAB) m/z: 230 (MH+H)⁺.

Exemplo Referencial 240

10 N-óxido de 4-(4-carbóxi-fenil)-piridina:

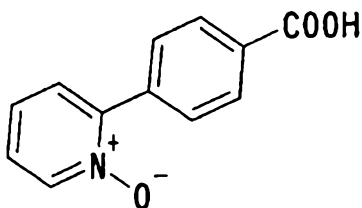


O composto obtido no Exemplo Referencial 239 (802 mg) foi dissolvido em dioxano (20 ml), adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio, e a mistura foi refluxada por 1 h e depois agitada à temperatura ambiente
 15 por 2 h. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N (5 ml) para neutralizá-la. Depois disso, adicionou-se água (5 ml), e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (627 mg).

RMN-¹H (DMSO) δ : 7,85 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,03
 20 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,30 (2H, d, J=7,2 Hz).

Exemplo Referencial 241

N-óxido de 2-(4-carbóxi-fenil)-1-piridina:



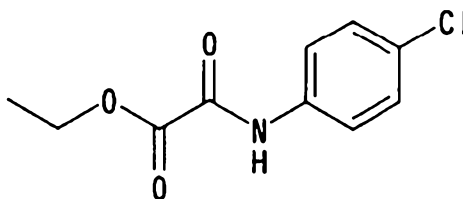
O composto do título foi obtido a partir de 2-bromo-piridina, de uma maneira similar àquelas dos Exemplos Referenciais 237, 238, 239 e 240.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,41-7,45 (2H,m), 7,65-7,69 (1H,m), 7,94 (2H,d,J=8,3Hz), 8,02 (2H,d,J=8,3Hz), 8,34-8,38 (1H,m), 13,09 (1H,s)

MS (FAB) m/z: 216 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 242

2-(4-cloro-anilino)-2-oxoacetato de etila:



Adicionou-se sucessivamente trietil-amina (1,52 ml) e cloro-oxoacetato de etila (1,11 ml) a uma solução de 4-cloro-anilina (1,16 g) em cloreto de metileno (26 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. Depois disso, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa de ácido

cítrico a 10% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida, adicionou-se hexano ao resíduo para depositar cristais, e os cristais foram
5 coletados por filtração e secados, para obter o composto do título (1,89 g).

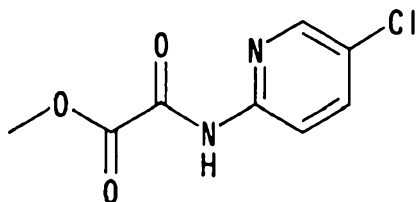
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,42 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,86 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 228 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 243

2-[(4-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:



15

20

Dissolveu-se 2-amino-5-cloro-piridina (1,16 g) e trietil-amina (1,51 ml) em cloreto de metileno (26 ml), adicionou-se cloro-acetato de etila (1,10 ml) à solução sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. Depois disso, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o
solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1). Os

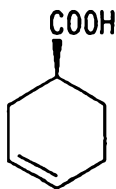
sólidos amarelo-pálidos assim obtidos foram dissolvidos em metanol (20 ml), e a solução foi agitada a 50 °C por 11 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e os cristais depositados foram coletados por filtração e secados, para obter o composto do título (0,43 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, s), 7,73 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 8,24 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,39 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 215 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 244

10 ácido (1S)-3-ciclo-hexeno-1-carboxílico:



O sal (R)-(+)-α-metil-benzil-amínico (*J. Am. Chem. Soc.* 100:5199-5203, 1978) (95,0 g) do ácido (1S)-3-ciclo-hexeno-1-carboxílico foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (1,6 l) e ácido clorídrico 2 N (1,6 l).
 15 Depois de separar uma camada orgânica, uma camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 500 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 300 ml), para retirar uma camada orgânica. Depois de extrair uma camada aquosa com
 20 acetato de etila (2 x 200 ml), a camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 ml). Todas as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentradas

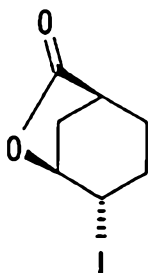
sob pressão reduzida, para obter o composto do título (48,3 g).

$[\alpha]^{25}_D = -104^\circ$ ($c = 1$, clorofórmio).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,66–1,77 (1H,m), 2,00–2,20 (3H,m), 2,20–
5 2,38 (2H,m), 2,57–2,65 (1H,m), 5,65–5,75 (2H,m).

Exemplo Referencial 245

(1S,4S,5S)-4-iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]-octan-7-ona:



Adicionou-se iodo (125,4 g) a uma mistura do
composto obtido no Exemplo Referencial 244 (48,0 g), cloreto
10 de metileno (580 ml), iodeto de potássio (82,1 g),
bicarbonato de sódio (42,0 g) e água (530 ml), a uma
temperatura interna de 5 °C, e a mistura resultante foi
agitada à temperatura ambiente por 3 h. Depois de adicionar
uma solução aquosa 1 N (800 ml) de tiosulfato de sódio à
15 mistura da reação, a mistura resultante foi extraída com
cloreto de metileno (1 l, 500 ml). A camada orgânica
resultante foi lavada com uma solução aquosa (300 ml) de
bicarbonato de sódio, água (500 ml) e solução aquosa
saturada de cloreto de sódio (300 ml), secada sobre sulfato
20 de magnésio anidro, e depois concentrada. Os cristais
depositados foram coletados por filtração, lavados com

hexano e depois secados, para obter o composto do título (89,5 g).

Ponto de fusão (p.f.) 130-131 °C

$[\alpha]^{25}_D = -41^\circ$ (c = 1, clorofórmio).

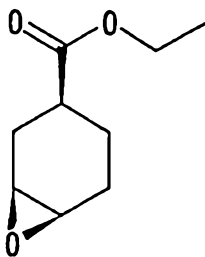
- 5 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,78-1,96 (2H,m), 2,12 (1H,dd,J=16,5Hz, 5,2 Hz), 2,35-2,50 (2H,m), 2,65-2,70 (1H,m), 2,80 (1H,d,J=12,2 Hz), 4,45-4,55 (1H,m), 4,77- 4,87 (1H,m).

Exemplo Referencial 246

(1S,3S,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano-3-carboxilato de

10

etila:



- Uma solução aquosa 2 N de hidróxido de sódio (213 ml) foi adicionada a uma suspensão do composto obtido no Exemplo Referencial 245 (89,3 g) em etanol (810 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A
- 15 mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida em um banho de aquecimento a 35 °C, e adicionou-se água (500 ml) ao óleo resultante, para conduzir extração com cloreto de metileno (500 ml e 300 ml). O extrato foi lavado com água (300 ml) e secado sobre sulfato de magnésio anidro e depois
- 20 concentrado sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 85:15), para obter o composto do

título (41,3 g).

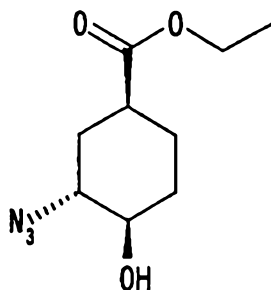
$[\alpha]^{25}_D = -58^\circ$ (c = 1, clorofórmio).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H,t,J=7,2Hz), 1,50–1,70 (2H,m), 1,71–1,82 (1H,m), 2,08–2,28 (4H,m), 3,16 (2H,s), 4,12 (2H,q,J=7,2Hz).

5

Exemplo Referencial 247

(1S,3R,4R)-3-azido-4-hidróxi-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



Uma mistura do composto obtido no Exemplo Referencial 246 (41,0 g), N,N-dimetil-formamida (300 ml), cloreto de amônio (19,3 g) e azida de sódio (23,5 g) foi agitada a 76 °C por 13 h. Depois disso, os insolúveis foram removidos por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida sem solidificar, e o produto retirado anteriormente por filtração foi adicionado ao resíduo, e a

10

15 mistura foi dissolvida em água (500 ml). A solução foi extraída com acetato de etila (500 ml e 400 ml), e o extrato foi lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secado sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentrado, para obter o composto do título (51,5 g).

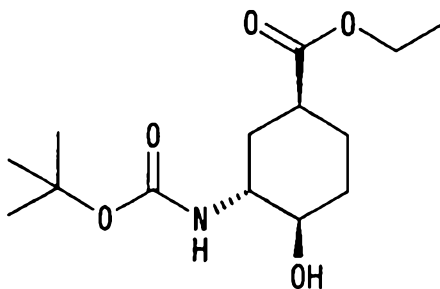
20 $[\alpha]^{25}_D = +8^\circ$ (c = 1, clorofórmio).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H,t,J=7,1Hz), 1,37–1,64 (3H,m), 1,86–

1,95 (1H,m), 2,04–2,16 (1H,m), 2,32–2,41 (1H,rrl), 2,44 (1H,br,s), 2,68–2,78 (1H,m), 3,45–3,60 (2H,m), 4,17 (2H,q,J=7,1Hz).

Exemplo Referencial 248

5 (1S,3R,4R)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-hidróxi-ciclo-
 hexano-carboxilato de etila:



Uma mistura do composto obtido no Exemplo Referencial 247 (51,2 g), dicarbonato de di-t-butila (68,1 g), 5% de paládio sobre carvão (5,0 g) e acetato de etila (1.000 ml) foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente sob uma pressão de hidrogênio (7 kg/cm²). Um óleo obtido filtrando a mistura da reação e concentrando o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1 → 3:1). O produto purificado foi cristalizado em hexano, para obter o composto do título (46,9 g). O licor-mãe foi purificado adicionalmente por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 100:1), para obter o composto do título (6,74 g).

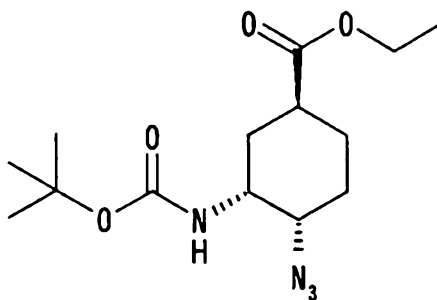
$[\alpha]^{25}_D = +25^\circ$ (c = 1, clorofórmio).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (3H,t,J=7,1Hz), 1,38–1,57 (3H,m), 1,45 (9H,s), 1,86–1,95 (1H,m), 2,05–2,17 (1H,m), 2,29–2,39 (1H,m),

2,61-2,68 (1H,m), 3,34 (1H,br,s), 3,39-3,48 (1H,m), 3,53-3,64 (1H,m), 4,10-4,24 (2H,m), 4,54 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 249

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-ciclo-
hexano-carboxilato de etila:



Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (42 ml) em gotas a uma solução contendo o composto obtido no Exemplo Referencial 248 (53,5 g), cloreto de metileno (500 ml) e trietil-amina (130 ml) por 20 min em uma temperatura entre -10°C e -15°C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente por 2 h e agitada por 2 h. Adicionou-se ácido clorídrico 0,5 N em gotas à mistura da reação a 0 °C, para acidificá-la, e a extração foi conduzida com cloreto de metileno (500 ml e 300 ml). A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. Os cristais assim obtidos foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (335 ml), adicionou-se azida de sódio (60,5 g), e a mistura foi agitada em uma temperatura entre 67 °C e 75 °C por 16 h. Depois disso, a

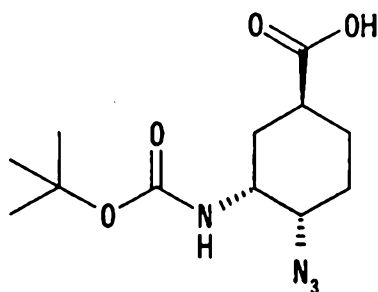
mistura da reação foi filtrada, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até remover por destilação 250 ml do solvente. O resíduo foi combinado com o produto retirado anteriormente por filtração, e a mistura foi dissolvida em 5 água (500 ml). A solução foi extraída com acetato de etila (1 l e 300 ml), e o extrato foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (400 ml e 200 ml), secado sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrado. Os cristais assim obtidos foram purificados por cromatografia de coluna 10 em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter o composto do título (18,4 g).

$[\alpha]^{25}_D = +62^\circ$ (c = 1, clorofórmio).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,35–2,00 (15H, s), 2,60–2,68 (1H, m), 3,80–3,96 (2H, m), 4,15 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,61 (1H, 15 br, s).

Exemplo Referencial 250

ácido (1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexano-carboxílico:

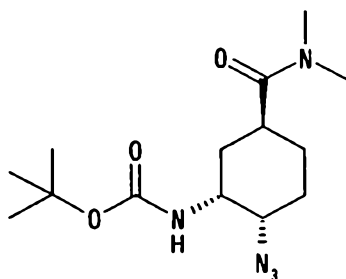


Adicionou-se hidróxido de lítio (102 mg) e água (5 20 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 249 (1,0 g) em tetraidrofurano (25 ml). Depois de agitar

por 17 h, adicionou-se mais hidróxido de lítio (50 mg), agitando a mistura por 4 h. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N (6,3 ml) à mistura da reação, para conduzir extração com acetato de etila. Depois de secar a camada orgânica
 5 resultante, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (980 mg).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30–2,20 (6H,m), 1,45 (9H,s), 2,70–2,80 (1H,m), 3,94 (2H,br,s), 4,73 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 251

10 (1R,2S,5S)-2-azido-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-
carbamato de t-butila:



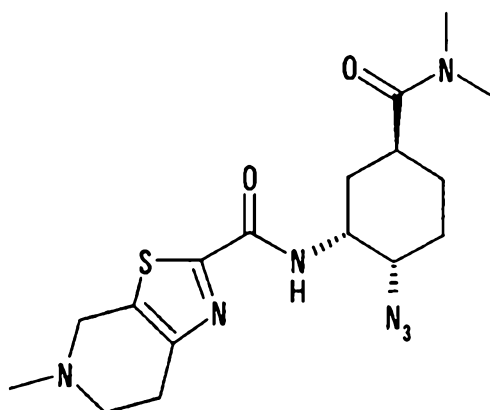
O composto obtido no Exemplo Referencial 250 (4,77 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (150 ml), ao qual adicionou-se cloridrato de dimetil-amina (3,26 g),
 15 cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (4,60 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (3,24 g) e N-metilmorfolina (8,09 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio à mistura da reação,
 20 para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi então secada, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi

purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:clororeto de metileno 1:50), para obter o composto do título (4,90 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,90 (4H,m), 1,45 (9H,s), 1,97-2,18 (2H,m), 2,75-2,85 (1H,m), 2,92 (3H,s), 3,02 (3H,s), 3,68-3,80 (1H,m), 4,05-4,20 (1H,m), 4,55-4,75 (1H,m).

Exemplo Referencial 252

N-{(1R,2S,5S)-2-azido-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-2-tiazolo[5,4-c]-piridino-5-carboxamida:



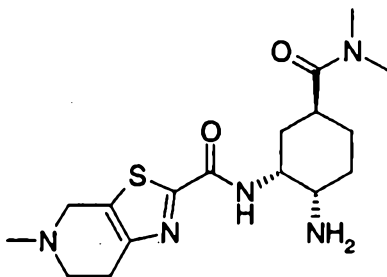
O composto obtido no Exemplo Referencial 251 (9,13 g) foi dissolvido em clororeto de metileno (100 ml), e adicionou-se uma solução de ácido clorídrico em etanol (100 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 1 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (200 ml). À solução adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 10 (7,75 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (4,47 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-

amino-propil)-carbodiimida (11,2 g) e trietil-amina (2,02 ml), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se mais composto obtido no Exemplo Referencial 10 (2,38 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (5,60 g), agitando a mistura por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3), para obter o composto do título (7,38 g).

RMN-¹H, (CDCl₃) δ: 1,72–1,97(4H,m), 2,10–2,27(2H,m), 2,51(3H,s), 2,77–3,05(11H,m), 3,68(1H,d,J=15,4Hz), 3,74(1H,d,J= 15,4 Hz), 3,86–3,93(1H,m), 4,54–4,60(1H,m), 7,25(1H,d,J=7,6Hz).

Exemplo Referencial 253

N-{(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-5-carboxamida:

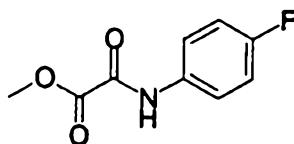


Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (6,0 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 252 (9,0 g) em metanol (300 ml), e a mistura foi agitada intensamente à temperatura ambiente por 11 h, sob uma
 5 pressão de hidrogênio de 4 atm. O catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter o composto do título (7,67 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42–1,54 (1H,m), 1,66–1,89 (5H,m), 2,30–2,40 (1H,m), 2,51 (3H,s), 2,68–3,05 (6H,m), 2,92 (3H,s), 3,00
 10 (3H,s), 3,10–3,18 (1H,m), 3,65–3,77 (2H,m), 4,21–4,28 (1H,m), 7,52 (1H,d,J=6,1Hz).

Exemplo Referencial 254

2-(4-flúor-anilino)-2-oxoacetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir de 4-
 15 flúor-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

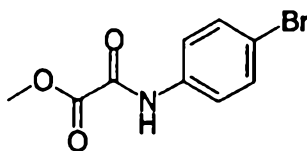
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,98 (3H,s), 7,00–7,14 (2H,m), 7,55–7,68 (2H,m), 8,85 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 198 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 255

2-(4-bromo-anilino)-2-oxoacetato de metila:



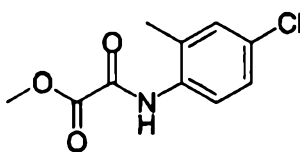
O composto do título foi obtido a partir de 4-bromo-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,98 (3H,s), 7,49 (2H,d,J=9,0Hz), 7,55 (2H,d,
5 J=9,0Hz), 8,85 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 258 M⁺.

Exemplo Referencial 256

2-(4-cloro-2-metil-anilino)-2-oxoacetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir de 4-
10 cloro-2-metil-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

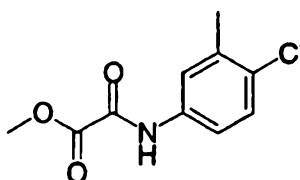
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,31 (3H,s), 3,99 (3H,s), 7,15–7,30 (2H,m),
7,98 (1H,d,J=8,8Hz), 8,77 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 228 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 257

2-(4-cloro-3-metil-anilino)-2-oxoacetato de metila:



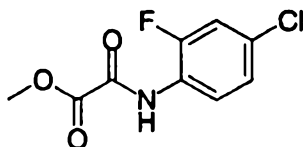
O composto do título foi obtido a partir de 4-cloro-3-metil-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,39(3H,s), 3,98(3H,s), 7,33(1H,d,J=12,5 Hz), 7,44(1H,dd,J=12,5, 2,5Hz), 7,53(1H,d,J=2,5Hz), 8,81(1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 228 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 258

2-(4-cloro-2-flúor-anilino)-2-oxoacetato de metila:



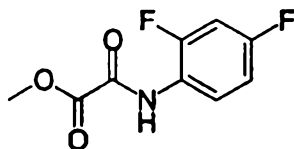
O composto do título foi obtido a partir de 4-cloro-2-flúor-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,99(3H,s), 7,15-7,24(2H,m), 8,33(1H,t, J=8,4Hz), 9,05(1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 232 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 259

2-(2,4-diflúor-anilino)-2-oxoacetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir de 2,4-diflúor-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira

similar àquela do Exemplo Referencial 242.

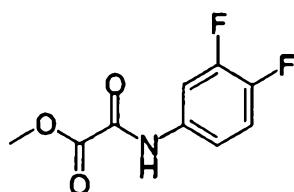
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, s), 6,87–7,00 (2H, m), 8,29–8,38 (1H, m), 8,99 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 215 M⁺.

5

Exemplo Referencial 260

2-(3,4-difluór-anilino)-2-oxoacetato de metila:



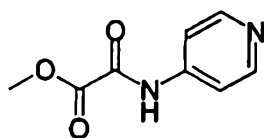
O composto do título foi obtido a partir de 3,4-difluór-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,98 (3H, s), 7,10–7,28 (2H, m), 7,67–7,78 (1H, m), 8,83 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 215 M⁺.

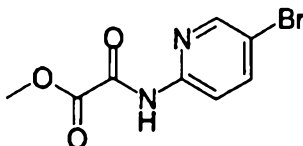
Exemplo Referencial 261

2-oxo-2-(piridin-4-il-amino)-acetato de metila:



15 O composto do título foi obtido a partir de 4-amino-piridina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

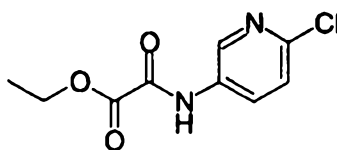
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, s), 7,58 (2H, dd, J=4,8, 1,6Hz), 8,60 (2H, dd, J=4,8, 1,6Hz), 9,04 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 2622-[(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:

O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-5-bromo-piridina e cloro-oxoacetato de metila, de uma
5 maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, s), 7,87 (1H, dd, J=8,8,2,4Hz), 8,19 (1H, d, J=8,8Hz), 8,41 (1H, d, J=2,4Hz), 9,38 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 259 M⁺.

Exemplo Referencial 26310 2-[(6-cloro-piridin-3-il)-amino]-2-oxoacetato de etila:

Dissolveu-se 5-amino-2-cloro-piridina (386 mg) em N,N-dimetil-formamida (8 ml), e adicionou-se 2-etóxi-3-oxoacetato de potássio (469 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (863 mg) e 1-hidróxi-
15 benzotriazol monoidratado (203 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2 dias. Depois disso, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de

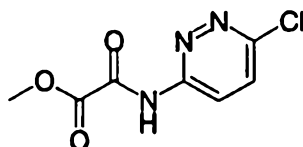
líquidos, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1), para obter um resíduo (200 mg) que contém o composto do título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,44 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,24 (1H, dd, J=8,7, 2,7 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,7 Hz), 9,03 (1H, br, s).

10

Exemplo Referencial 264

2-[(6-cloro-piridazin-3-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:

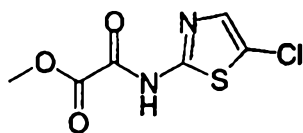


Dissolveu-se 3-amino-6-cloro-piridazina (516 mg) em piridina (26 ml), e adicionou-se sucessivamente trietilamina (665 µl) e cloro-oxoacetato de metila (441 µl) sob resfriamento com gelo, agitando a mistura à temperatura ambiente por 14 h. Depois de adicionar água à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (784 mg).

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,03 (3H, s), 7,59 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,52 (1H, d, J=9,3 Hz), 9,88 (1H, br, s).

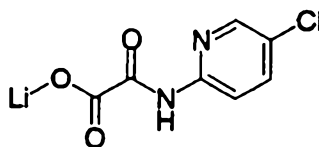
MS (FAB) m/z: 215M⁺.

Exemplo Referencial 2652-[(5-cloro-tiazol-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:

O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-5-cloro-tiazol e cloro-oxoacetato de metila, de uma
5 maneira similar àquela do Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,02(3H,s), 7,48(1H,s), 11,03(1H,br,s).

MS (331) m/z: 221(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 2662-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de lítio:

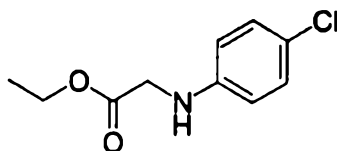
10 Adicionou-se água (5,0 ml) e hidróxido de lítio
(128 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo
Referencial 243 (1,12 g) em tetraidrofurano (20 ml) à
temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 5 h. O
solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
15 adicionou-se hexano (30 ml) aos sólidos brancos resultantes,
e a mistura foi agitada por 30 min. Os sólidos foram
coletados por filtração e depois secados, para obter o
composto do título (1,02 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,90(1H,dd,J=8,9,2,6Hz), 8,12(1H,d,

$J=8,9\text{Hz}$), $8,34$ (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), $10,18$ (1H, s).

Exemplo Referencial 267

2-(4-cloro-anilino)-acetato de etila:

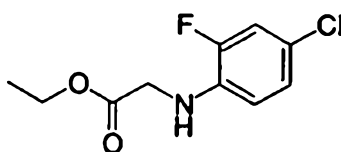


Dissolveu-se 4-cloro-anilina (2,0 g) em
 5 acetonitrila (20 ml), e adicionou-se bromo-acetato de etila
 (2,1 g) e carbonato de potássio (2,2 g), agitando a mistura
 a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 dias. A mistura da reação foi filtrada
 através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado
 sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado
 10 por cromatografia de coluna em sílica-gel
 (hexano:clorofórmio 2:1), para obter o composto do título
 (2,3 g).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : $1,30$ (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$), $3,86$ (2H, s), $4,24$ (2H, q,
 $J=7,3\text{Hz}$), $4,26$ – $4,35$ (1H, m), $6,53$ (2H, dd, $J=6,6$, $2,2\text{Hz}$), $7,14$
 15 (2H, dd, $J=6,6$, $2,2\text{Hz}$).

Exemplo Referencial 268

2-(4-cloro-2-flúor-anilino)-acetato de etila:



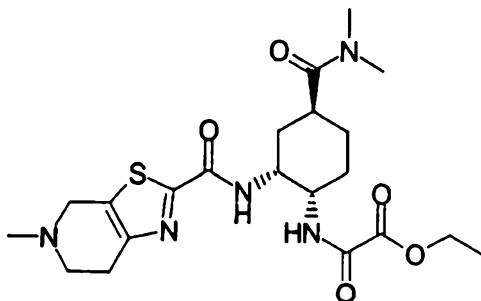
O composto do título foi obtido a partir de 4-

cloro-2-flúor-anilina e bromo-acetato de etila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 267.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H,t,J=7,3Hz), 3,91 (2H,s), 4,22 (2H,q, J=7,3Hz), 4,42-4,51 (1H,m), 6,49 (1H,t,J=8,8Hz), 6,98 (1H,dt, J=8,8, 2,5Hz), 7,01 (1H,dd,J=11,3, 2,5Hz).

Exemplo Referencial 269

2-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino]-2-oxoacetato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 253 (1,5 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (15 ml), e adicionou-se 3-etóxi-3-oxoacetato de potássio (962 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (1,18 g) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (227 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 14 h. Depois disso, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi

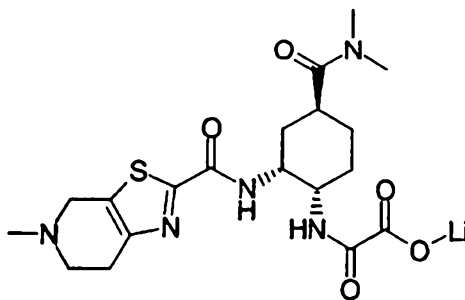
removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3), para obter o composto do título (1,13 g).

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,37 (3H,t,J=7,1Hz), 1,55–2,15 (6H,m), 2,52 (3H,s), 2,77–2,89 (3H,m), 2,94 (5H,br,s), 3,06 (3H,s), 3,71 (1H,d,J=15,5Hz), 3,73 (1H,d,J=15,5Hz), 4,06–4,13 (1H,m), 4,32 (2H,q,J=7,11-{z}), 4,60–4,63 (1H,m), 7,39 (1H,d,J=8,3Hz), 7,83 (1H,d,J=7,6Hz).

10 MS (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 270

2-(((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidro-*ti*azolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino)-2-oxoacetato de lítio:



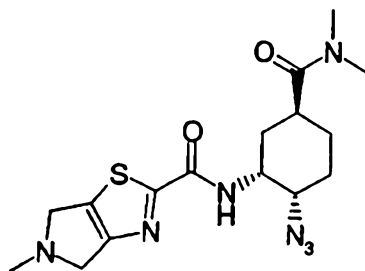
15 O composto obtido no Exemplo Referencial 269 (1,13 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), metanol (10 ml) e água (10 ml), e adicionou-se hidróxido de lítio (58 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
20 para obter o composto do título (1,10 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41–1,73 (4H,m), 2,00–2,07 (2H,m), 2,39

(3H, s), 2,74–2,99 (11H, m), 3,67 (2H, s), 3,82–3,88 (1H, m), 4,28–4,30 (1H, m), 8,66–8,70 (2H, m).

Exemplo Referencial 271

5 N-{(1R,2S,5S)-2-azido-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-
hexil}-5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]-tiazolo-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 293 e do composto obtido no Exemplo Referencial 251, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 252.

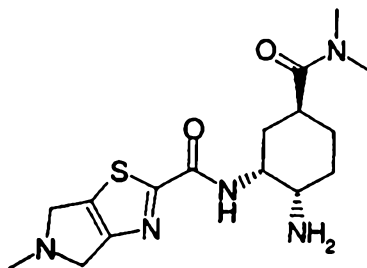
10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,73–1,87 (4H, m), 2,11–2,20 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,85–2,90 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,90–4,10 (5H, m), 4,57–4,62 (1H, m), 7,20–7,22 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 378 (M+H)⁺.

15

Exemplo Referencial 272

N-{(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-
hexil}-5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]-tiazolo-2-
carboxamida:

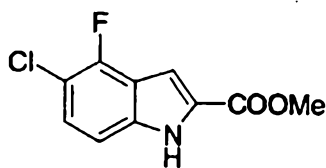


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 271, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 253.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,67–1,97 (6H,m), 2,36–2,40 (1H,m), 2,67 (3H,s), 2,92 (3H,s), 3,00 (3H,s), 3,07–3,18 (1H,m), 3,92–3,95 (2H,m), 4,02–4,06 (2H,m), 4,23–4,26 (1H,m), 7,50–7,52 (1H,m).

Exemplo Referencial 273

5-cloro-4-flúor-indol-2-carboxilato de metila:



- 10 Adicionou-se etanol (100 ml) a hidreto de sódio (teor: 60%, 4,7 g) a 0 °C sob uma atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada por 10 min. Depois disso, adicionou-se 2-nitro-propano (11 ml) à mistura da reação, agitando a mistura por 10 min, adicionou-se 1-(bromo-metil)-3-cloro-2-
15 flúor-benzeno (10 g), agitando a mistura resultante à temperatura ambiente por 3,5 h. O precipitado foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão

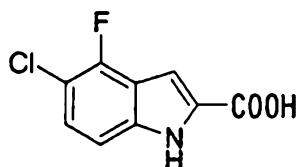
reduzida. O resíduo foi fracionado entre dietil-éter e água, e uma camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 3:7), para obter 3-cloro-2-flúor-benzaldeído (5,5 g), como um óleo amarelo-pálido. Adicionou-se metanol (20 ml) a hidreto de sódio (teor: 60%, 1,6 g) a 0 °C sob uma atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada por 10 min. A mistura da reação foi resfriada até -20 °C, e o 3-cloro-2-flúor-benzaldeído (5,5 g) bruto e uma solução de 2-azido-acetato de metila (5,0 g) em metanol (10 ml) foram adicionados dentro de 20 min. A temperatura da mistura da reação foi elevada para 0 °C, e depois disso, a mistura foi agitada por 2,5 h, e adicionou-se água a ela. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi extraído com um solvente misto de cloreto de metileno e acetato de etila. O extrato foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (tolueno:hexano 3:17), para obter 2-azido-3-[(cloro-2-flúor)-fenil]-acrilato de metila (2,6 g). Este produto foi dissolvido em xileno (50 ml), e a solução foi agitada em uma temperatura entre 130 °C e 140 °C por 3 h. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo

resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno) e depois cristalizado em dietil-éter/hexano, para obter o composto do título (440 mg).

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,08 (3H, s), 7,20 (1H, s), 7,31–7,38 (2H, m).
MS (FAB) m/z: 228 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 274

ácido 5-cloro-4-flúor-indol-2-carboxílico:



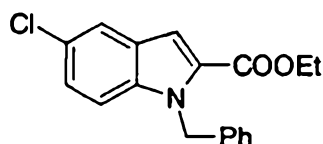
O composto obtido no Exemplo Referencial 273 (440
10 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), adicionou-se
uma solução aquosa (5 ml) de hidróxido de lítio (160 mg), e
a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h.
Depois disso, adicionou-se mais uma solução aquosa (5 ml) de
hidróxido de lítio (240 mg) à mistura da reação, a mistura
15 foi agitada por mais 1 h, e a mistura da reação foi
concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
neutralizado com ácido clorídrico 1 N e extraído 3 vezes com
acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram
combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto
20 de sódio e secadas sobre sulfato de sódio anidro. O
solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
para obter o composto do título (390 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 6,79 (1H, s), 7,16–7,26 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 214 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 275

1-benzil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etila:

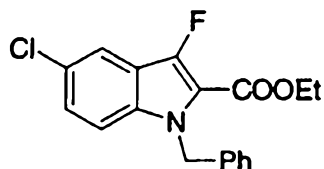


Dissolveu-se 5-cloro-indol-2-carboxilato de etila
 5 (1,4 g) em N,N-dimetil-formamida (30 ml), e adicionou-se
 carbonato de potássio (2,9 g) e cloreto de benzila (2,4 ml).
 A mistura foi aquecida até e agitada por 1,5 h sobre um
 banho de aquecimento controlado a 100 °C. A mistura da
 reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi
 10 vertido sobre gelo/água e extraído com acetato de etila. A
 camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa
 saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio
 anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão
 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de
 15 coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:19) e
 cristalizado em dietil-éter/hexano, para obter o composto do
 título (1,6 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,33 (2H, q, J=7,1 Hz),
 5,83 (2H, s), 7,00–7,02 (2H, d), 7,20–7,38 (6H, m), 7,67 (1H, d,
 20 J=1,7 Hz).

Exemplo Referencial 276

1-benzil-5-cloro-3-flúor-indol-2-carboxilato de etila:



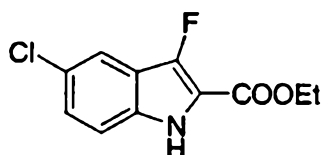
Adicionou-se triflato de 1-flúor-2,6-dicloro-piridínio (4,4 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 275 (2,2 g) em cloreto de metileno (30 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 dias. A
 5 mistura da reação foi fracionada entre dietil-éter e água, e uma camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas, lavadas sucessivamente com ácido clorídrico 1 N, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secadas sobre
 10 sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:24), para obter o composto do título bruto (2,8 g). Uma parte deste produto foi purificada por
 15 cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel, para obter o composto do título.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,29 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,77 (2H, s), 6,97–6,99 (2H, m), 7,18–7,28 (3H, m), 7,39 (1H, dd, J=9,0, 2,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J=9,0, 2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J=2,1 Hz).

20

Exemplo Referencial 277

5-cloro-3-flúor-indol-2-carboxilato de etila:



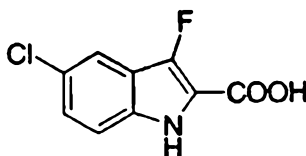
O composto bruto (1,4 g) obtido no Exemplo Referencial 276 foi dissolvido em anisol (30 ml), e adicionou-se parceladamente cloreto de alumínio (2,9 g) à solução sob resfriamento com gelo. A mistura da reação foi
 5 agitada à temperatura ambiente por 30 min, e adicionou-se mais cloreto de alumínio (2,9 g), agitando a mistura por 18 h. Adicionou-se cloreto de alumínio (8,0 g) à mistura da reação, e a mistura foi agitada por 5 h, à qual adicionou-se água. A mistura da reação foi extraída com acetato de
 10 etila, as camadas orgânicas resultantes foram lavadas sucessivamente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o
 15 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno), para obter o composto do título (470 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,43 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,45 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,25–7,31 (2H, m), 7,66 (1H, d, J=0,73 Hz), 8,53 (1H, br, s).

20 MS (FAB) m/z: 242 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 278

ácido 5-cloro-3-flúor-indol-2-carboxílico:



O composto do título foi obtido a partir do

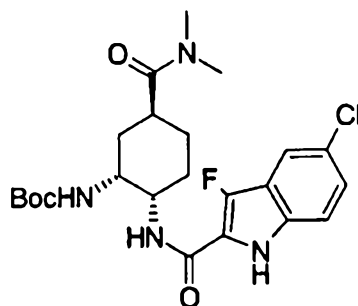
composto obtido no Exemplo Referencial 277, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 274.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,31 (1H, dd, J=8,8, 1,9Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,8, 1,9Hz), 7,70 (1H, d, J=1,9Hz), 11,78 (1H, s).

5 MS (FAB) m/z: 214 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 279

(1R,2S,5S)-{[(5-cloro-3-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-
butila:



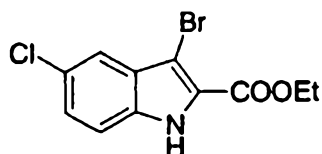
10 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 278, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 97.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,73-2,11 (6H, m), 2,65 (1H, br, s),
 15 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,20 (1H, br, s), 4,28 (1H, br, s), 4,78 (1H, br), 7,23-7,30 (3H, m), 7,58 (1H, s), 9,03 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 481 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 280

3-bromo-5-cloro-indol-2-carboxilato de etila:



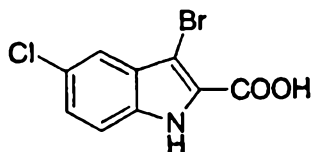
Adicionou-se N-bromo-succinimida (440 mg) a uma solução de 5-cloro-indol-2-carboxilato de etila (500 ml) em N,N-dimetil-formamida (10 ml). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi fracionado entre acetato de etila e água, e uma camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:9), e o pó branco assim obtido foi lavada com hexano, para obter o composto do título (680 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42–1,48 (3H,m), 4,43–4,49 (2H,m), 7,30–7,32 (2H,m), 7,65 (1H,d,J=0,74Hz), 9,11 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 303 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 281

ácido 3-bromo-5-cloro-indol-2-carboxílico:



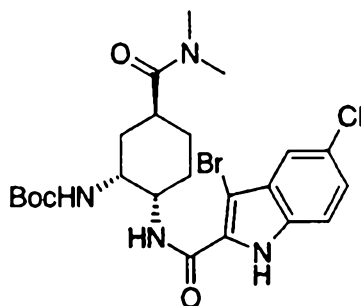
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 280, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 274.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,35 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,48–7,53 (2H, m), 12,33 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 275 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 282

(1R,2S,5S)-2-{[(3-bromo-5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



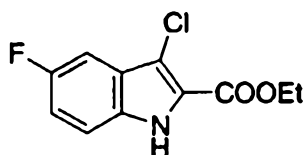
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 281, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 97.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,58–2,17 (6H, m), 2,70 (1H, br, s), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,23–4,28 (2H, m), 4,83 (1H, br), 7,34–7,41 (3H, m), 7,52 (1H, s), 9,76 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 542 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 283

3-cloro-5-flúor-indol-2-carboxilato de etila:

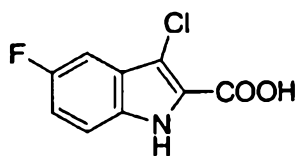


Dissolveu-se 5-flúor-indol-2-carboxilato de etila (2,0 g) em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e adicionou-se uma solução de N-cloro-succinimida (1,4 g) em N,N-dimetil-formamida (10 ml) em gotas à solução. A mistura foi agitada
 5 à temperatura ambiente por 18 h, e a mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa satura de cloreto de sódio. A camada orgânica resultante foi então secada sobre sulfato de sódio anidro, e
 10 o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 5:1), para obter o composto do título (1,9 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,45 (3H, t, J=7,4 Hz), 4,46 (2H, q, J=7,4 Hz),
 15 7,14 (1H, dt, J=8,0, 2,7 Hz), 7,32–7,36 (2H, m), 8,91 (1H, br).

Exemplo Referencial 284

ácido 3-cloro-5-cloro-indol-2-carboxílico:



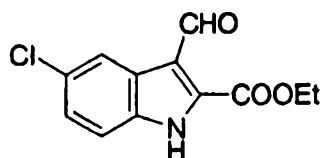
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 283, de uma maneira

similar àquela do Exemplo Referencial 274.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,20 (1H, dt, J=8,8, 2,4Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,8, 4,4Hz), 12, 12 (1H, br).

Exemplo Referencial 285

5 5-cloro-3-formil-indol-2-carboxilato de etila:

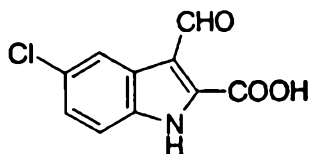


Depois de adicionar oxicloreto de fósforo (2,0 ml) a N-metil-formanilida (2,9 g), e a mistura ser agitada por 15 min, adicionou-se 1,2-dicloro-etano (50 ml) e 5-cloro-indol-2-carboxilato de etila (4,0 g), a mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 1 h. A mistura da reação foi vertida sobre uma solução aquosa (28 ml) de acetato de sódio (14 g) sob resfriamento com gelo. Depois de agitar por 18 h, os insolúveis foram coletados por filtração. Este produto foi lavado sucessivamente com água e dietil-éter, para obter o composto do título (3,56 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38 (3H, t, J=7,1Hz), 4,44 (2H, q, J=7,1Hz), 7,38 (1H, dd, J=8,0, 1,4Hz), 7,56 (1H, d, J=8,0Hz), 8,19 (1H, d, J=1,4Hz), 10,53 (1H, s).

Exemplo Referencial 286

20 ácido 5-cloro-3-formil-indol-2-carboxílico:

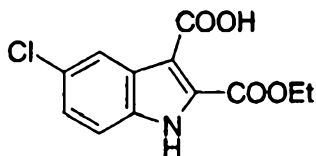


O composto obtido no Exemplo Referencial 285 (1,0 g) foi dissolvido em etanol (10 ml), adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio (10 ml) em gotas, agitando a mistura a 50 °C por 2 h. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N (11 ml) à mistura da reação, a mistura da reação foi agitada, e os insolúveis foram coletados por filtração, para obter o composto do título (0,86 g).
 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,39 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,20 (1H, s), 10,58 (1H, s), 12,90 (1H, br).

10

Exemplo Referencial 287

ácido 5-cloro-3-etóxi-carbonil-indol-3-carboxílico:

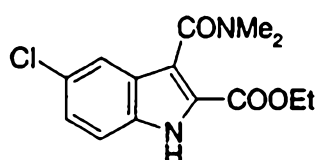


O composto obtido no Exemplo Referencial 286 (1,5 g) e ácido sulfâmico (1,7 g) foram dissolvidos em uma mistura de t-butanol (30 ml) e água (30 ml), e adicionou-se clorito de sódio (1,6 g), agitando a mistura por 8 h. A mistura da reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado sucessivamente com ácido clorídrico 1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado em um solvente misto de éter isopropílico e hexano, para obter o composto do título (0,7 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,38 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J=8,0, 1,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,97 (1H, d, J=1,4 Hz), 12,75 (1H, br).

Exemplo Referencial 288

- 5 5-cloro-3-[(dimetil-amino)-carbonil]-indol-2-carboxilato de etila:



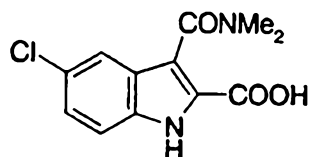
O composto obtido no Exemplo Referencial 287 (0,7 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e adicionou-se cloridrato de dimetil-amina (0,26 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (0,43 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (1,0 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2 dias. Depois de diluir a mistura da reação com acetato de etila e lavar com ácido clorídrico 1 N, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, nesta ordem, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado em um solvente misto de éter isopropílico e hexano, para obter o composto do título (0,6 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,78 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,30 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,0, 1,4 Hz), 7,45

(1H, d, J=1,4Hz), 7,48 (1H, d, J=8,0Hz), 12,29 (1H, s).

Exemplo Referencial 289

ácido 5-cloro-3-[(dimetil-amino)-carbonil]-indol-2-
carboxílico:



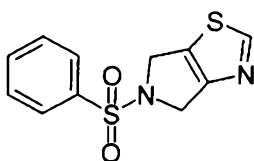
5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 288, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 286.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,91 (6H, s), 7,29 (1H, d, J=8,0Hz), 7,44 (1H, d, J=8,0Hz), 7,47 (1H, s), 12,16 (1H, s).

10

Exemplo Referencial 290

5-(fenil-sulfonil)-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol:



Dissolveu-se benzenossulfonamida (683 mg) e 4,5-bis-(bromo-metil)-tiazol (M. Al. Hariri, O. Galley, F. Pautet, H. Fillion, *Eur. J. Org. Chem.* 593-594, 1998) (1,10 g) em N,N-dimetil-formamida (10 ml), adicionou-se hidreto de sódio (60% em óleo, 357 mg) de uma só vez, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Adicionou-se água e cloreto de metileno, para conduzir separação de líquidos.

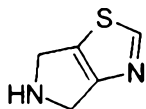
Depois disso, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:acetato de etila 9:1), para obter o composto do título (137 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,60–4,63 (2H,m), 4,70–4,73 (2H,m), 7,52–7,64 (3H,m), 7,88–7,92 (2H,m), 8,71 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 267 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 291

10 dibromidrato de 5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol:



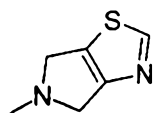
Uma mistura do composto obtido no Exemplo Referencial 290 (800 mg), fenol (800 µl) e ácido bromídrico a 47% (5,00 ml) foi aquecida sob refluxo por 2 h. Depois disso, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e água, para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo, o precipitado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (521 mg).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,42 (2H,br,s), 4,56 (2H,br,s), 9,14 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 127 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 292

5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol:



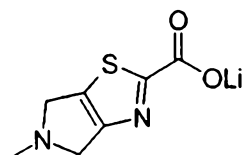
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 291, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 9.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,67 (3H, s), 3,95-3,99 (2H, m), 4,01-4,05 (2H, m), 8,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 141 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 293

5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-carboxilato de lítio:

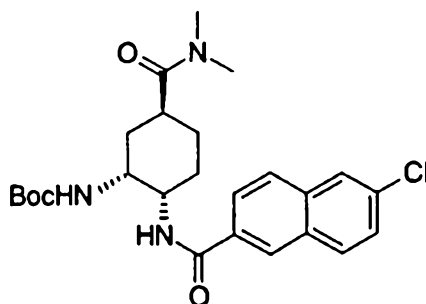


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 292, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,52 (3H, s), 3,73 (2H, t, J=3,2 Hz), 3,87 (2H, t, J=3,2 Hz).

Exemplo Referencial 294

(1R,2S,5S)-2-[(6-cloro-2-naftoil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e ácido 6-cloro-naftaleno-2-carboxílico (*Eur. J. Chem-Chi. Ther.* 19:205-214, 1984), de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 5 97.

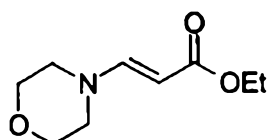
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30-2,00 (15H,m), 2,60-2,80 (1H,m), 2,96 (3H,s), 3,09 (3H,s), 4,00-4,20 (1H,m), 4,20-4,30 (1H,m), 4,75-4,95 (1H,m), 7,44 (1H,d,J=9,OHZ), 7,70-7,95 (5H,m), 8,31 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 474 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 295

(E)-3-(morfolin-4-il)-2-acrilato de etila:



Dissolveu-se propionato de etila (2,0 ml) em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se morfolina em gotas sob resfriamento com gelo. Depois de agitar à 15 temperatura ambiente por 1 h, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1), para obter o composto do título

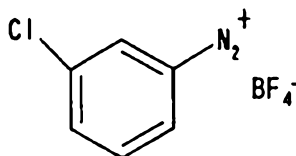
(3,72 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,21 (4H, t, J=5,1 Hz), 3,71 (4H, t, J=5,1 Hz), 4,14 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,70 (1H, d, J=13,4 Hz), 7,36 (1H, d, J=13,4 Hz).

5 MS (FAB) m/z: 186 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 296

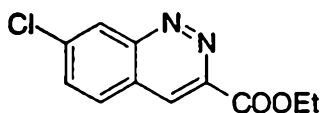
tetraflúor-borato de 3-cloro-benzeno-diazônio



Dissolveu-se 3-cloro-anilina (2,0 g) em um solvente misto de água (30 ml) e ácido clorídrico concentrado (3,5 ml), e adicionou-se nitrito de sódio (1,30 g) sob resfriamento com gelo, agitando a mistura por 10 min. Depois disso, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (5,3 ml) e tetraflúor-borato de sódio (6,90 g) à mistura da reação, agitando a mistura por 30 min sob resfriamento com gelo, o precipitado foi coletado por filtração e lavado com água, adicionou-se metanol e dietil-éter, para obter o composto do título (2,63 g). Este composto foi usado na próxima reação como ele estava.

Exemplo Referencial 297

20 7-cloro-cinolino-3-carboxilato de etila:

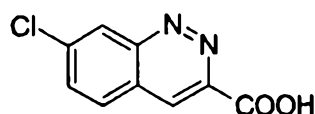


O composto obtido no Exemplo Referencial 295 (1,45 g) foi dissolvido em acetonitrila (100 ml), e o composto obtido no Exemplo Referencial 296 foi adicionado. Depois de agitar à temperatura ambiente por 1 h, a mistura foi aquecida sob refluxo por 7 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno → cloreto de metileno:acetato de etila 10:1, e depois hexano:acetato de etila 4:1 → 1:1), para obter o composto do título (0,25 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,62 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,95 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,64 (1H, s), 8,68 (1H, d, J=2,0 Hz)

Exemplo Referencial 298

15 ácido 7-cloro-cinolino-3-carboxílico:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 297, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 286.

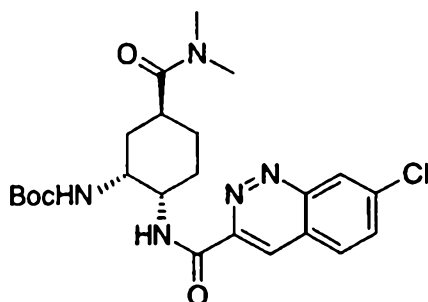
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 8,02 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 209 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 299

(1R,2S,5S)-2-{[(7-cloro-cinolin-3-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-

butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 298, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 97.

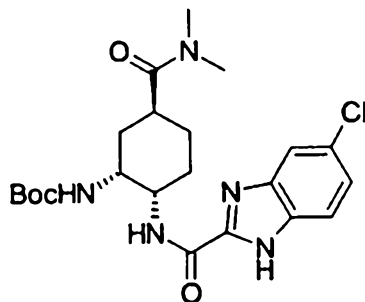
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (9H, s), 1,80–2,20 (5H, m), 2,72 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,49 (1H, d, J=3,7 Hz), 4,30–4,45 (2H, m), 4,87 (1H, br), 7,77 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,59 (2H, br), 8,72 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 476 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 300

(1R,2S,5S)-2-{[(5-1H-benzimidazol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-

butila:



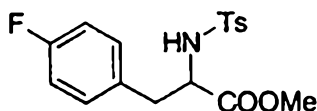
Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (50 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 143 (235 mg) em tetraidrofurano (5,0 ml), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. Adicionou-se a uma solução do produto obtido filtrando a mistura da reação, e concentrando o filtrado, ácido 5-cloro-benzimidazol-2-carboxílico (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62:2668, 1989) (165 mg) em N,N-dimetil-formamida (5,0 ml) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (100 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (171 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 4 dias. Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se cloreto de metileno, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, para conduzir separação de líquidos, e a camada aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno. Depois de combinar as camadas orgânicas e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 10:1), para obter o composto do título (250 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,01-2,00 (6H,m), 1,34 (9H,s), 2,79 (3H,s), 2,80-2,95 (1H,m), 2,98 (3H,s), 3,89-4,06 (2H,m), 7,08 (1H,d,J= 6, 6Hz), 7,31 (1H,d,J=8,5Hz), 7,62 (2H,br,s), 8,47 (1H,d,J=8,5 Hz), 13,46 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 301

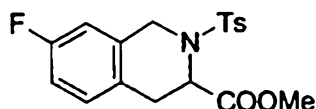
3-(4-flúor-fenil)-2-{[(4-metil-fenil)-sulfonil]-amino}-
propionato de metila:



Dissolveu-se 2-amino-3-(4-flúor-fenil)-propionato
 5 de metila (2,01 g), cloreto de p-tolueno-sulfonila (2,25 g)
 e 4-dimetil-amino-piridina (309 mg) em clorofórmio (30 ml),
 e adicionou-se piridina (3,0 ml), aquecendo a mistura sob
 refluxo por 4,5 h. Adicionou-se mais cloreto de p-tolueno-
 sulfonila (2,20 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo por
 10 3,5 h. A mistura da reação foi vertida sobre gelo e ácido
 clorídrico 1 N (17 ml), para conduzir separação de líquidos.
 A camada orgânica resultante foi lavada sucessivamente com
 uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e
 solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre
 15 sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de
 etila 9:1 → 2:1), para obter o composto do título (2,89 g).
 RMN-¹H (CDC₃) δ: 2,41(3H,s), 2,90-3,10(2H,m), 3,51(3H,s),
 20 4,10-4,20(1H,m), 5,04(1H,d,J=9,0Hz), 6,85-6,95(2H,m), 7,00-
 7,10(2H,m), 7,20-7,30(2H,m), 7,60-7,70(2H,m).
 MS (331) m/z: 352 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 302

7-flúor-2-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolino-3-carboxilato de metila:



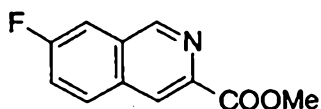
O composto obtido no Exemplo Referencial 301 (1,50 g) e paraformaldeído (207 mg) foram dissolvidos em clorofórmio (40 ml), e o sistema foi purgado com argônio. Depois, adicionou-se complexo de triflúor-borano/dietil-éter (1,20 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7,5 h. A mistura da reação foi vertida sobre gelo e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (1,45 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 3,15 (2H, d, J=3,9 Hz), 3,46 (3H, s), 4,45 (1H, d, J=15,9 Hz), 4,69 (1H, d, J=15,9 Hz), 5,01 (1H, t, J=4,4 Hz), 6,70–6,80 (1H, m), 6,80–6,90 (1H, m), 7,00–7,10 (1H, m), 7,29 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,3 Hz).

MS (331) m/z: 364 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 303

7-flúor-isoquinolino-3-carboxilato de metila:



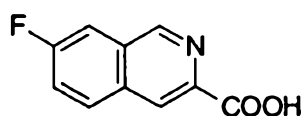
O composto obtido no Exemplo Referencial 302 (1,45 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (40 ml). Introduziu-se oxigênio nesta solução, e a solução foi agitada a 100 °C por 3,5 h. Depois disso, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1), para obter o composto do título (0,59 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 4,07(3H,s), 7,55–7,65(1H,m), 7,65–7,75(1H,m), 8,00–8,05(1H,m), 8,61(1H,s), 9,30(1H,s).

MS (ESI) m/z: 206(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 304

cloridrato do ácido 7-flúor-isoquinolino-3-carboxílico:



O composto obtido no Exemplo Referencial 303 (1,45 g) foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado (18 ml), e

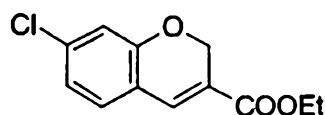
a solução foi aquecida sob refluxo por 2,5 h. A mistura da reação foi resfriada, e os cristais foram coletados por filtração, lavados com água e depois secados, para obter o composto do título (0,46 g).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,90–8,00 (1H,m), 8,15–8,25 (1H,m), 8,40–8,50 (1H,m), 8,82 (1H,s), 9,55 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 192 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 305

7-cloro-2H-cromeno-3-carboxilato de etila:



10 Dissolveu-se 4-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (*Acta Chem. Scand.* 53:258, 1999) (510 mg) em tetraidrofurano (40 ml), adicionou-se hidreto de sódio (60% em óleo, 157 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Uma solução de 2-dietil-fosfono-acrilato de etila (*J. Org. Chem.* 15 43:1256, 1978) (769 mg) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada à mistura da reação, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, e depois aquecida por toda a noite sob refluxo. Depois de resfriar a mistura da reação até a temperatura ambiente, adicionou-se água e 20 dietil-éter, para conduzir separação de líquidos. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 10:1), para

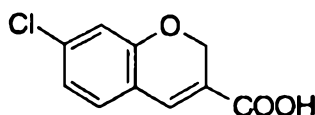
obter o composto do título (247 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,33 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,99 (2H, d, J=1,2 Hz), 6,85 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,1, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,38 (1H, d, J=1,0 Hz).

5 MS (EI) m/z: 238 (M⁺).

Exemplo Referencial 306

ácido 7-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico:



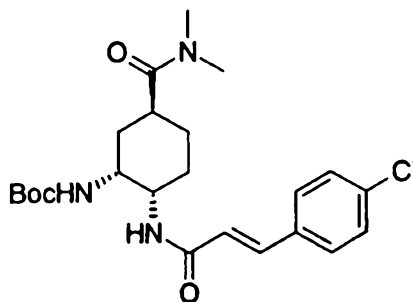
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 305, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 274.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,92 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J=8,1, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,44 (1H, s).

MS (EI) m/z: 210 M⁺.

Exemplo Referencial 307

15 (1R,2S,5S)-2-{[(E)-3-(4-cloro-fenil)-2-propenoil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



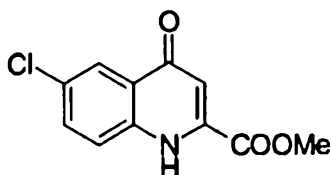
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e ácido 4-cloro-cinâmico, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 97.

5 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,55 (3H,m), 1,48 (9H,s), 1,60–2,30 (4H,m), 2,57–2,70 (1H,m), 2,95 (3H,s), 3,06 (3H,s), 4,01 (1H,br s), 4,10–4,20 (1H,m), 4,78 (1H,br,s), 6,30 (1H,d,J=15,6Hz), 7,02 (1H,s), 7,31 (2H,d,J=8,5 Hz), 7,40 (2H,d,J=8,5Hz), 7,52 (1H,d,J=15,6Hz).

10 MS (ESI)m/z: 450 (M+H) $^+$.

Exemplo Referencial 308

6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolino-2-carboxilato de metila:



Adicionou-se acetileno-dicarboxilato de dimetila (13,5 ml) a uma solução de 4-cloro-anilina (12,76 g) em metanol (150 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 8 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em difenil-éter (70 ml), e a solução foi aquecida sob refluxo a 240 °C por 4 h. Depois de resfriar a mistura da reação, um solvente misto de hexano e dietil-éter foi adicionado, e os cristais depositados foram coletados por filtração e lavados, para obter o composto do título (11,09 g).

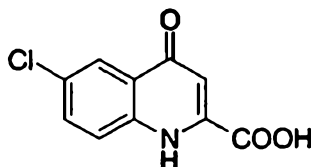
RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,97 (3H,s), 7,76 (1H,dd,J=9,0, 2,5Hz),

7,90–8,05 (2H,m), 12,28 (1H,br,s).

MS (331) m/z: 238 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 309

ácido 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolino-2-carboxílico:



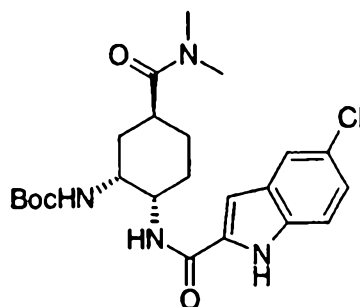
5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 308, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 286.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 6,90–7,05 (1H,m), 7,90–8,05 (2H,m), 10,10–10,30 (1H,m), 12,13 (1H,br,s).

10 MS (331) m/z: 224 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 310

(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



15 Adicionou-se água (10 ml) e hidróxido de lítio (263 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo

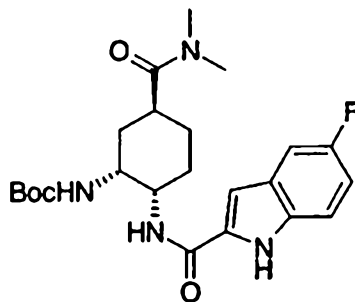
Referencial 97 (5,00 g) em tetraidrofurano (40 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi filtrada, o filtrado foi concentrado, e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (1,75 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (3,32 g) e diisopropil-etil-amina (11,3 ml), a uma solução do resíduo resultante e cloridrato de dimetil-amina (1,85 g)) em N,N-dimetil-formamida (100 ml) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 2 dias. Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se cloreto de metileno, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:acetona 2:1 → 1:1), para obter o composto do título (4,59 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ : 1,60–1,76 (2H,m), 1,73 (9H,s), 1,76– 1,87 (1H,m), 1,93 (1H,br,s), 2,14 (1H,br,s), 2,28 (1H,br,s), 2,65 (1H,br,s), 2,95 (3H,s), 3,05 (3H,s), 4,01 (1H,br,s), 4,21 (1H,br,s), 4,84 (1H,br,s), 6,81 (1H,br,s), 7,20 (1H,dd,J=8,8, 1,9Hz), 7,36 (1H,d,J=8,8Hz), 7,59 (1H,br,s), 8,02 (1H,br,s), 10,06 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 465 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 311

(1R,2S,5S)-2-{[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-
[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-
butila:



5 1) O (1S,3R,4S)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-
{[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-
carboxilato de etila foi obtido a partir do composto obtido
no Exemplo Referencial 96 e ácido 5-flúor-indol-2-
carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo
10 Referencial 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H,t,J=7,1Hz), 1,52 (9H,s), 1,67-2,41
(7H,m), 3,97 (1H,br,s), 4,15 (2H,q,J=7,1Hz), 4,08-4,22 (1H,m),
6,83 (1H,s), 7,00-7,05 (1H,m), 7,32-7,36 (1H,m), 8,02 (1H,s),
9,51 (1H,s).

15 MS (FAB) m/z: 448 (M+H)⁺.

2) O composto do título foi obtido a partir do
composto obtido acima, de uma maneira similar àquela do
Exemplo Referencial 310.

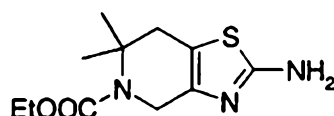
20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (9H,s), 1,57-1,79 (2H,m), 1,79-2,00
(2H,m), 2,14 (1H,br,s), 2,31 (1H,br,s), 2,65 (1H,br,s), 2,95
(3H,s), 3,07 (3H,s), 4,02 (1H,br,s), 4,17-4,25 (1H,m), 4,80 (1H,

br, s), 6,82 (1H, br, s), 7,02 (1H, dt, J=2,3,9,0 Hz), 7,24 (1H, br, s), 7,35 (1H, dd, J=9,0,4,3 Hz), 7,91 (1H, br, s), 9,49 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 447 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 312

- 5 2-amino-6,6-dimetil-6,7-diidrotiazolo[4,5-c]-piridino-5(4H)-
carboxilato de etila:



Depois de colocar cianeto de cobre (I) (918 mg) em suspensão em tetraidrofurano (50 ml) sob uma atmosfera de argônio, a suspensão foi resfriada até -20 °C, adicionou-se

10 n-butil-lítio (solução 1,56 N em hexano, 6,41 ml) em gotas por 5 min, a mistura foi agitada a -20 °C por 30 min. Depois disso, a mistura da reação foi resfriada até -50 °C, adicionou-se hidreto de diisobutil-alumínio (solução 1,00 M em hexano) em gotas por 20 min, e a mistura foi agitada a -

15 50 °C por 1 h. Uma solução de 2,2-dimetil-5-oxo-5,6-diidro-2H-piridino-1-carboxilato de etila (*Helv. Chim. Acta* 81:303, 1998) (986 mg) em tetraidrofurano (5 ml) foi gotejada sobre a mistura da reação em 2 h. Depois de elevar a temperatura da mistura da reação até -20 °C, adicionou-se bromo (4,90

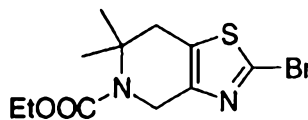
20 ml) de uma só vez, e a mistura foi agitada a -20 °C por 30 min. Adicionou-se água e acetato de etila à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio e secada sobre sulfato de sódio

anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 ml), adicionou-se tiouréia (760 mg), e a mistura foi agitada por toda a noite a 50 °C. Depois de
 5 remover o solvente por destilação, adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação. O resíduo foi
 10 purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 4:1), para obter o composto do título (412 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,54 (6H, s), 2,65–2,67 (2H, m), 4,09 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,44–4,46 (2H, m), 4,78 (2H, br, s).

15 Exemplo Referencial 313

2-bromo-6,6-dimetil-6,7-diidrotiazolo[4,5-c]-piridino-5(4H)-carboxilato de etila:



Colocou-se brometo de cobre (II) (431 mg) em suspensão em acetonitrila (8 ml), e adicionou-se nitrito de
 20 t-butila (249 mg) em gotas à temperatura ambiente. Depois disso, uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 312 (412 mg) em acetonitrila (8 ml) foi adicionada à mistura da reação sob resfriamento com gelo, a mistura foi aquecida até 50 °C e agitada por 15 min. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se dietil-éter e ácido clorídrico a 10% ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O

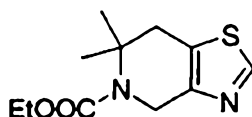
5 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 6:1), para obter o composto do título (151 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55 (6H, s), 2,79–2,81 (2H, m), 4,10 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,65–4,67 (2H, m).

10 MS (ESI) m/z: 319 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 314

6,6-dimetil-6,7-diidrotiazolo[4,5-c]-piridino-5(4H)-
carboxilato de etila:

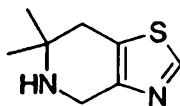


Adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,56 N em

15 hexano, 1,04 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 313 (432 mg) em dietil-éter (5 ml) a -78 °C, e a mistura foi agitada a -78 °C por 30 min. Adicionou-se água e dietil-éter à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre

20 sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi então removido por destilação, para obter o composto do título (307 mg).

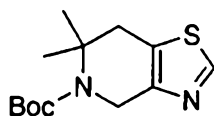
RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55 (6H, s), 2,90 (2H, s), 4,12 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,75 (2H, m), 8,63 (1H, s).

Exemplo Referencial 3156,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[4,5-c]-piridina:

O composto obtido no Exemplo Referencial 314 (307 mg) foi dissolvido em um solvente misto de água (15 ml), etanol (5 ml) e dioxano (5 ml), e adicionou-se hidróxido de lítio (598 mg) a esta mistura de reação, aquecendo a mistura sob refluxo por 7 dias. Depois de deixar a mistura da reação resfriar até a temperatura ambiente, adicionou-se água e cloreto de metileno, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi extraída 6 vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas resultantes foram secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação, para obter o composto do título (207 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (6H, s), 2,71–2,73 (2H, m), 4,09–4,11 (2H, m), 8,61 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 168 (M⁺)

Exemplo Referencial 3166,6-dimetil-6,7-diidrotiazolo[4,5-c]-piridino-5(4H)-20 carboxilato de t-butila:

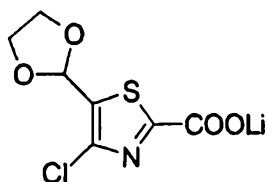
O composto obtido no Exemplo Referencial 315 (207 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (5 ml), e adicionou-se dicarbonato de di-t-butila (404 mg) e 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina (151 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se mais dicarbonato de di-t-butila (404 mg), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. Depois disso, adicionou-se mais dicarbonato de di-t-butila (1,00 g), e a mistura foi agitada por 1 h. Adicionou-se cloreto de metileno e ácido clorídrico a 10%, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter o composto do título (95,4 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,52 (6H, s), 2,87 (2H, s), 4,69 (2H, s), 8,62 (1H, s).

MS (331) m/z: 269 (MH+H)⁺.

Exemplo Referencial 317

4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-tiazol-2-carboxilato de lítio:

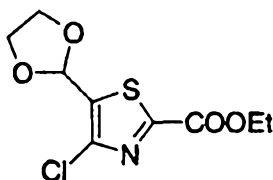


Dissolveu-se 2,4-dicloro-tiazol-5-carbaldeído etileno acetal (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*:97, 1992) (2,26 g) em tetraidrofurano (15 ml), e adicionou-se n-butil-

lítio (solução 1,5 N em hexano, 6,8 ml) sob resfriamento com gelo seco/acetona, agitando a mistura por 20 min. Depois, introduziu-se dióxido de carbono na mesma temperatura. A mistura da reação foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente em 1,5 h, e depois, concentrada. Adicionou-se hexano à mistura da reação, para transformar o produto em pó. O produto foi coletado por filtração e colocado em suspensão em acetato de etila, e o pó formado foi coletado novamente por filtração, para obter o composto do título (1,65 g).

Exemplo Referencial 318

4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-tiazol-2-carboxilato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 317 (242 mg) e etanol (0,2 ml) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (2 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (136 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (250 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se dietiléter e ácido clorídrico diluído, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido

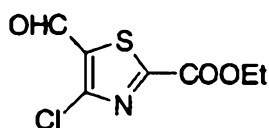
por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (170 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,43 (3H, t, J=7,3 Hz), 4,00–4,10 (2H, m), 4,10–4,20 (2H, m), 4,48 (2H, q, J=7,3 Hz), 6,15 (1H, s)

5 MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 319

4-cloro-5-formil-tiazol-2-carboxilato de etila:

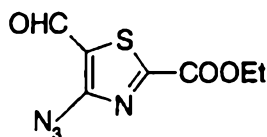


O composto obtido no Exemplo Referencial 318 (132 mg) foi dissolvido em dietil-éter (5 ml), e adicionou-se
 10 ácido clorídrico a 20%, agitando a mistura à temperatura ambiente por 7 h. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à mistura da reação, para conduzir extração com dietil-éter. O extrato foi
 15 secado sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (110 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,46 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,52 (2H, q, J=7,1 Hz), 10,12 (1H, s).

Exemplo Referencial 320

4-azido-5-formil-tiazol-2-carboxilato de etila:

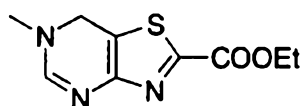


O composto obtido no Exemplo Referencial 319 (5,15 g) foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (30 ml), e adicionou-se azida de sódio (1,52 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2,5 h. Adicionou-se gelo/água à
 5 mistura da reação, para conduzir extração com dietil-éter. O extrato foi lavado duas vezes com água e depois secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 10 (cloreto de metileno:metanol 24:1), para obter o composto do título (1,78 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,45 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,50 (2H, q, J=7,1 Hz), 9,95 (1H, s).

Exemplo Referencial 321

15 6-metil-6,7-diidrotiazolo[4,5-d]-pirimidino-2-carboxilato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 320 (1,56 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se ácido acético (2 ml), metil-amina (solução 2 N
 20 em tetraidrofurano, 21 ml) e triacetóxi-boro-hidreto de sódio (2,98 g), agitando a mistura. Depois de 1 h, adicionou-se mais triacetóxi-boro-hidreto de sódio (2,98 g), e continuou-se a agitação por mais 5 h. Adicionou-se uma solução aquosa 0,5 N de hidróxido de sódio à mistura da

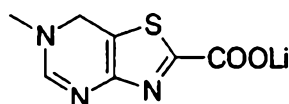
reação, para alcalinizá-la. Depois de extrair a mistura da reação com cloreto de metileno, o extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um óleo marrom (1,43 g). Este óleo foi dissolvido em etanol (50 ml), adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (2,0 g), para conduzir hidrogenação em condições normais de temperatura e pressão. Depois de 2,5 h, o catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (30 ml), e adicionou-se ortoformiato de trimetila (0,7 ml) e complexo de trifluoreto de boro/dietil-éter (0,3 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 15 h. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à reação, para conduzir extração com cloreto de metileno. O extrato foi secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 97:3), para obter o composto do título (100 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,41 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,95 (3H, s), 4,44 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,87 (2H, s), 7,06 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 226 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 322

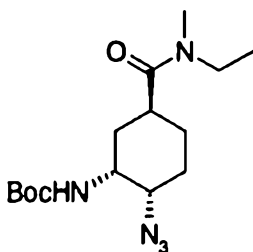
6-metil-6,7-diidrotiazolo[4,5-d]-pirimidino-2-carboxilato de lítio:



O composto (463 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), e adicionou-se hidróxido de lítio (54,1 mg) e água (4 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 4,5 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi secado por meio de uma bomba a vácuo, para obter o composto do título (460 mg).
 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,86(3H,s), 4,71(2H,s), 7,03(1H,s).

Exemplo Referencial 323

(1R,2S,5S)-2-azido-5-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-ciclohexil-carbamato de t-butila:

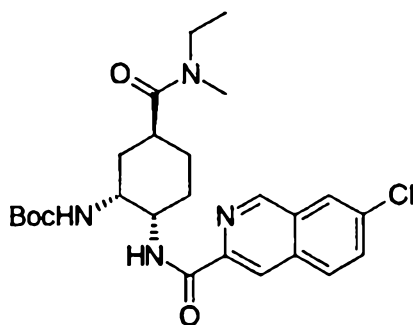


O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 250 com etil-metil-amina.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,08,1,18(total 3H,cada t,J=7,1Hz), 1,46(9H,s), 1,52-1,80(4H,m), 2,04-2,08(2H,m), 2,71-2,77(1H,m), 2,89, 2,98(total 3H,cada s), 3,32, 3,39(total 2H,cada q,J=7,1Hz), 3,74-3,76(1H,m), 4,09-4,11(1H,m), 4,60(1H,br,s).
 MS (EI) m/z: 326(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 324

(1R,2S,5S)-2-{[(7-cloro-isoquinolin-3-il)-carbonil]-amino}-5-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-ciclohexil-carbamato de t-butila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 323 (1,44 g) foi dissolvido em metanol (20 ml), adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (150 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio. Depois de 24 h, o catalisador
5 foi removido por filtração, e o solvente foi então concentrado sob pressão reduzida, para obter um óleo incolor. Este óleo foi usado na próxima reação como ele estava.

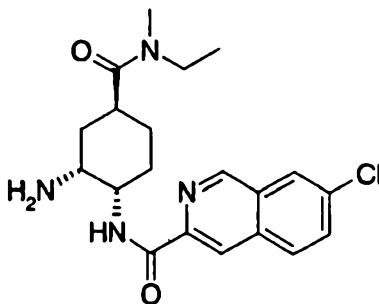
O óleo obtido acima foi dissolvido em cloreto de metileno (30 ml), e o composto obtido no Exemplo Referencial
10 57 (850 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (1,27 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (900 mg) e N-metil-morfolina (1,34 g), foram adicionados, agitando a mistura à temperatura ambiente.
15 Depois de 17 h, adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, para conduzir separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e
20 o resíduo foi submetido a uma cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:50), para obter o composto do título (1,61 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,10,1,22 (total 3H, cada t, J=7,1Hz), 1,43 (9H, s), 1,84-2,17 (6H, m), 2,66 (1H, br, s), 2,92, 3,03 (total 3H, cada s), 3,35-3,44 (2H, m), 4,20-4,30 (2H, m), 5,30 (1H, br, s), 7,70 (1H, d, J=8,6Hz), 7,92 (1H, d, J=8,6Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (1H, br, s), 8,56 (1H, s), 9,03 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 325

N-((1S,2R,4S)-2-amino-4-[(7-cloro-isoquinolin-3-il)-carbonil]-4-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-ciclo-hexil)-7-cloro-isoquinolino-3-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 324 (1,60 g) foi dissolvido em solução de ácido clorídrico em etanol (25 ml), e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio, para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre carbonato de potássio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se hexano ao resíduo, e o precipitado foi coletado por

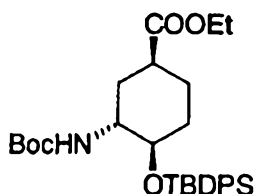
filtração, para obter o composto do título (1,22 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10, 1,23 (total 3H, cada t, J=7,1Hz), 1,26 (2H, br, s), 1,69–2,11 (6H, m), 2,89 (1H, br, s), 2,93, 3,05 (total 3H, cada s), 3,38–3,45 (2H, m), 3,52 (1H, s), 4,18 (1H, br, s), 7,70 (1H, dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,94 (1H, d, J=8,8Hz), 8,02 (1H, d, J=2,0Hz), 8,50 (1H, br, s), 8,59 (1H, s), 9,11 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 389 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 326

10 (1R*, 3S*, 4S*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-[(t-butil-(difenil)-silil]oxi}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



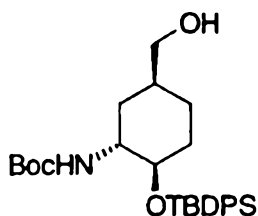
O composto obtido no Exemplo Referencial 88 (28,0 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (500 ml), e adicionou-se cloreto de t-butil-difenil-silila (63,5 ml) e imidazol (19,9 g). Depois disso, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 h, adicionou-se acetato de etila e água à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas duas vezes com água e secadas sobre sulfato de sódio anidro. Depois disso, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de

metileno:metanol 47:3), para obter o composto do título (52,5 g), contendo 0,4 molécula de N,N-dimetil-formamida.

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,07(9H,s), 1,27(3H,t,J=7,1Hz), 1,38(9H,s), 1,43-1,59(3H,m), 1,63-1,67(1H,m), 1,92-1,98(1H,m), 2,25-
 5 2,32(1H,m), 2,37-2,42(1H,m), 3,66(1H,br,s), 3,80(1H,br,s), 4,16(2H,q,J=7,1Hz), 4,32(1H,d,J=8,1Hz), 7,34-7,46(6H,m), 7,65-7,73(4H,m).

Exemplo Referencial 327

10 (1R*,2R*,5S*)-2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-5-(hidróxi-
 metil)-ciclo-hexano-carboxilato de t-butila:

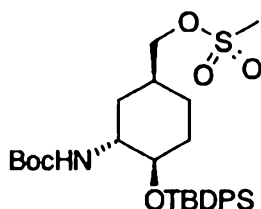


Colocou-se hidreto de lítio (7,11 g) em suspensão em dietil-éter absoluto (100 ml) a 0 °C, enquanto se purgava com argônio, e adicionou-se uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 326 (52,5 g) em dietil-éter (500 ml),
 15 em gotas, por 30 min. Depois de agitar a 0 °C por 30 min, adicionou-se metanol (100 ml) à mistura da reação. A lama resultante foi removida por filtração através de Celite, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de
 20 etila 3:1), para obter o composto do título (29,6 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,07(9H,s), 1,32-1,74(16H,m), 1,87(1H,t,J=10,4Hz), 3,35-3,55(2H,m), 3,71(1H,br,s), 3,79(1H,br,s), 4,36(1H,br,s), 7,34-7,44(6H,m), 7,65-7,72 (4H,m).

Exemplo Referencial 328

metanossulfonato de (1R*,3S*,4S*)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]4-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-ciclo-hexil)-metila:



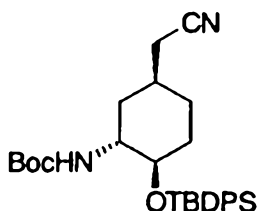
O composto obtido no Exemplo Referencial 327 (29,5 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (200 ml), e adicionou-se piridina (20 ml) e cloreto de metanossulfonila (9,5 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 6 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se acetato de etila e água ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas duas vezes com água e depois secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1), para obter o composto do título (29,8 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,43–1,61 (5H, m), 1,86–1,89 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,77 (1H, br, s), 3,81 (1H, br, s), 4,10 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,32 (1H, br, s), 7,35–7,45 (6H, m), 7,64–7,68 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 562 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 329

(1R*,2R*,5S*)-2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-5-(ciano-
metil)-ciclo-hexano-cabamato de t-butila:

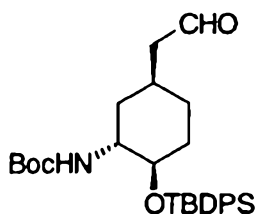


O composto obtido no Exemplo Referencial 328 (29,8
 5 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (400 ml), e
 adicionou-se cianeto de sódio (3,64 g), agitando a mistura a
 80 °C por 11 h. Adicionou-se acetato de etila e uma solução
 aquosa saturada de bicarbonato de sódio à mistura da reação,
 para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa
 10 resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila, e
 as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com uma
 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma
 solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois
 secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
 15 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
 foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 (hexano:acetato de etila 5:1), para obter o composto do
 título (20,6 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,43–1,68 (5H, m),
 20 1,79–1,85 (1H, m), 1,88–1,95 (1H, m), 2,32 (2H, d, J=7,1 Hz), 3,77
 (1H, br, s), 3,82 (1H, br, s), 4,32 (1H, br, d, J=6,8 Hz), 7,35–7,45
 (6H, m), 7,65–7,71 (4H, m).

Exemplo Referencial 330

(1R*,2R*,5S*)-2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-5-(oxo-etil)-
ciclo-hexano-cabamato de t-butila:



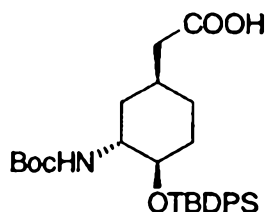
O composto obtido no Exemplo Referencial 329 (2,0
5 g) foi dissolvido em cloreto de metileno absoluto (20 ml), e o sistema foi purgado com argônio e depois resfriado até -78 °C. Adicionou-se hidreto de diisobutil-alumínio (solução 0,95 M em hexano, 8,55 ml) em gotas à solução. A temperatura da reação foi então deixada subir até a
10 temperatura ambiente e agitada por 3 h. A mistura da reação foi resfriada até 0 °C, e adicionou-se metanol (10 ml) em gotas. A lama resultante foi removida por filtração através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de
15 coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 1:0 → 49:1), para obter o composto do título (1,45 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,07(9H,s), 1,38(9H,s), 1,43–1,54(5H,m), 1,82–1,88(1H,m), 2,06(1H,br,s), 2,42–2,43(2H,m), 3,72(1H,br,s), 3,77(1H,br,s), 4,38(1H,br,s), 7,34–7,44(6H,m), 7,65–
20 7,68(4H,m), 9,77(1H,t,J=1,7Hz).

MS (FAB) m/z: 496 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 331

ácido 2-((1R*,3S*,4S*)-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-4-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-ciclo-hexil-acético:



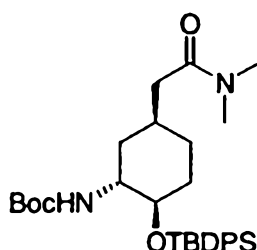
O composto obtido no Exemplo Referencial 330 (8,40 g) foi dissolvido em um solvente misto de água (33 ml) e t-butanol (120 ml), e adicionou-se 2-metil-2-butenol (8,08 ml), fosfato diácido de potássio diidratado (2,64 g) e clorito de sódio (3,45 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 1,5 h. Adicionou-se cloreto de metileno e água à mistura da reação, para diluí-la. Ajustou-se o pH da camada aquosa resultante para um pH de cerca de 4 com ácido clorídrico 1 N. A separação de líquidos foi conduzida, e a camada aquosa resultante foi extraída duas vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1 → 1:1), para obter o composto do título (7,62 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,07(9H,s), 1,22-1,63(15H,m), 1,82(1H,br,s), 2,17(1H,br,s), 2,27-2,33(1H,m), 3,69(1H,br,s), 3,84(1H,br,s), 7,00(1H,br,s), 7,33-7,42(6H,m), 7,63-7,65(4H,m).

MS (ESI) m/z : 512 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 332

(1R*,2R*,5S*)-2-{{t-butil-(difenil)-silil}oxi}-5-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-ciclo-hexano-cabamato de t-butila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 331 (7,62 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (150 ml), e adicionou-se cloridrato de dimetil-amina (6,07 g), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (8,56 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (1,01 mg) e trietil-amina (10,3 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 4 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi extraída com cloreto de metileno, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1). O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se hexano ao resíduo, e o

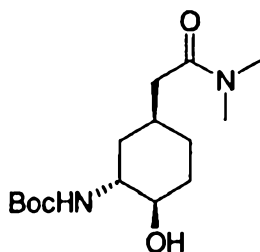
precipitado branco formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (6,42 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,08 (9H, s), 1,38 (9H, br, s), 1,43–1,55 (5H, m), 1,79–1,86 (1H, m), 2,03 (1H, br, s), 2,21–2,32 (2H, s), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,74 (1H, br, s), 3,80 (1H, br, s), 4,49 (1H, br, s), 7,33–7,44 (6H, m), 7,64–7,69 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 333

(1R*,2R*,5S*)-5-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-2-hidróxi-ciclo-hexano-cabamato de t-butila:



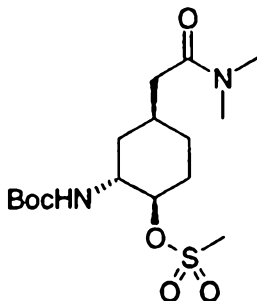
O composto obtido no Exemplo Referencial 332 (6,36 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml), e adicionou-se fluoreto de tetrabutyl-amônio (solução 1 N em tetraidrofurano, 17,85 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 13 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloro de metileno:metanol 24:1), para obter o composto do título (3,49 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,46–1,60 (4H, m), 1,79–1,84 (2H, m), 2,28–2,35 (3H, s), 2,82 (1H, br, s), 2,95 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,56 (2H, br, s), 4,67 (1H, br, s),

MS (ESI) m/z : 301 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 334

metanossulfonato de ((1R*,2R*,4S*)-2-[(t-butóxi-carbonil)-amino]4-[2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-ciclo-hexila:

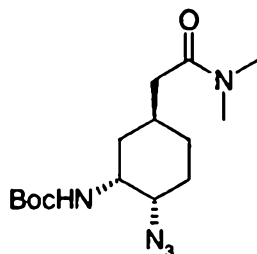


5 O composto obtido no Exemplo Referencial 333 (8,05 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (50 ml), e a solução foi resfriada até -78 °C sob uma atmosfera de argônio, adicionando cloreto de metanossulfonila (2,70 ml) em gotas. Depois de deixar a temperatura da mistura subir para 0 °C e agitar por 30 min, agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se água à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos, e a camada aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, e secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1 → 0:1), para obter o composto do título (3,63 g).
 10 RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,43(9H,s), 1,59-1,74(4H,m), 1,85- 2,30(5H, m), 2,95(3H,s), 3,00(3H,s), 3,10(3H,s), 3,79-3,83(1H,m), 4,72(1H,br,s), 4,91(1H,br,s),
 15
 20

MS (ESI) m/z : 379 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 335

(1R*,2R*,5S*)-2-azido-5-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-ciclo-
hexano-cabamato de t-butila:



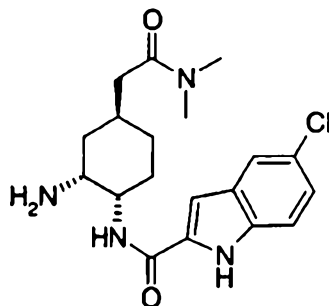
5 O composto obtido no Exemplo Referencial 334 (3,62 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e adicionou-se azida de sódio (3,11 g), agitando a mistura a 75 °C por 17 h. A mistura da reação foi vertida sobre um solvente misto de água e acetato de etila, para conduzir
10 separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secadas sobre sulfato de
15 sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila), para obter o composto do título (20,6 g).

20 RMN-¹H (CDC₃) δ : 1,14–1,21 (1H,m), 1,33–1,40 (1H,m), 1,45 (9H, s), 1,61–1,71 (1H,m), 1,78–1,91 (3H,m), 2,22–2,27 (3H,m), 2,94 (3H,s), 3,00 (3H,s), 3,60–3,62 (1H,m), 3,97 (1H,br,s), 4,76 (1H, br,s).

MS (ESI) m/z: 326 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 336

cloridrato de N-{(1R*,2S*,4R*)-2-amino-4-[2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-ciclo-hexil}-5-cloro-indol-2-carboxamida:



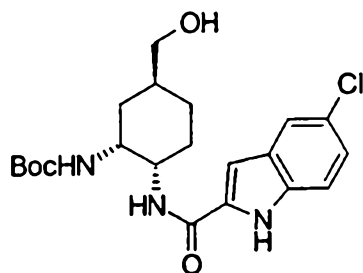
5 O composto do título foi obtido tratando, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69, um produto obtido reduzindo cataliticamente o composto obtido no Exemplo Referencial 335, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 324, e depois condensando-o com o ácido
10 5-cloro-indol-2-carboxílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,16-1,19 (1H,m), 1,51-1,56 (1H,m), 1,70-1,73 (1H,m), 1,81-1,91 (2H,m), 1,99-2,03 (1H,m), 2,19-2,30 (3H,m), 2,83 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,63 (1H,br,s), 4,08 (1H,br,s), 7,19 (1H,dd,J=8,7,1,7Hz), 7,35 (1H,s), 7,44 (1H,d,J=8,7Hz),
15 7,69 (1H,d,J=1,7Hz), 8,22 (3H,br,s), 8,62 (1H,d,J=7,1Hz), 11,91 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 377 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 337

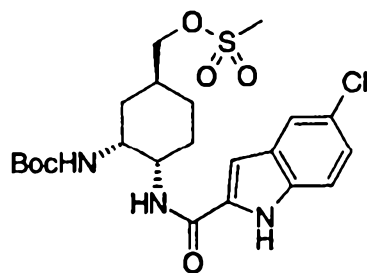
(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(hidróxi-metil)-ciclo-hexano-carbamato de t-butila:
20



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 97, de uma maneira similar àquela da etapa (2) do Exemplo Referencial 129.

Exemplo Referencial 338

5 metanossulfonato de ((1S,3R,4S)-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-4-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-metila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 337 (500 mg) e trietil-amina (329 ml) foram colocados em suspensão em tetraidrofurano (8 ml)/cloreto de metileno (8 ml), e a suspensão foi resfriada até -78 °C. Depois de adicionar cloreto de metano-sulfonila (138 ml) em gotas à suspensão, a temperatura da suspensão foi elevada gradualmente até -5 °C, e a suspensão foi agitada por 15 h na mesma temperatura.

15 Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se água ao resíduo, para conduzir extração 3 vezes com cloreto de

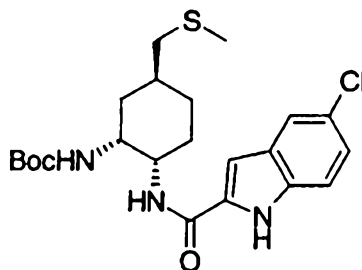
metileno. As camadas orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (654 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,57(9H,s), 1,84-2,01(4H,m), 2,28-2,31 (1H,m), 3,04(3H,s), 3,68(1H,s), 3,74-3,75(1H,m), 3,91- 3,93(1H,m), 4,02-4,12 (2H,m), 4,18-4,20(1H,m), 4,85(1H,br,s), 6,81(1H,s), 7,21(1H,dd,J=2,0,8,8Hz), 7,34(1H,d,J=8,8Hz), 7,60(1H,s), 8,02(1H,br,s), 9,27(1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 500 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 339

(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(metil-sulfanil)-metil]-ciclo-hexano-carbamato de t-butila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 338 (654 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (8 ml), e adicionou-se uma solução aquosa a 15% de tiometóxido de sódio (1,8 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 4 h. A mistura da reação foi vertida sobre água e extraída 3 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio anidro, e

depois concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 24:1), para obter o composto do título (492 mg).

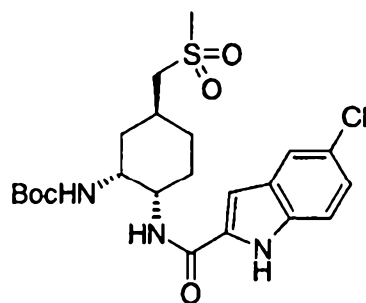
5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (9H, s), 1,87–3,04 (13H, m), 3,91–3,94 (1H, m), 4,12–4,15 (1H, m), 4,95 (1H, br, s), 6,81 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J=8,8, 1,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,57 (1H, s), 9,82 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 340

(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(metil-sulfonil)-metil]-ciclo-hexano-carbamato de t-butila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 339 (300 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), e
 15 adicionou-se ácido m-cloro-perbenzóico (70%, 400 mg) a 0 °C sob agitação. Depois de continuar a agitação por 1 h como ela está, a mistura da reação foi vertida sobre água e extraída 3 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram lavadas com solução aquosa saturada de
 20 cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentradas. Depois disso, o resíduo foi purificado

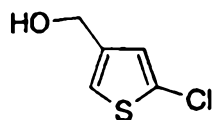
por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 24:1), a separação de líquidos foi conduzida com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi concentrada, para obter o composto do título (254 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,44–2,19 (13H,m), 2,22–2,30 (2H,m), 2,89–3,25 (7H,m), 3,93–4,15 (2H,m), 4,98 (1H,br,s), 6,82 (1H,s), 7,21 (1H,dd, J=8,8,2,0Hz), 7,34 (1H,d, J=8,8Hz), 7,60 (1H,br,s), 9,54 (1H,br,s).

10

Exemplo Referencial 341

(5-cloro-tien-3-il)-metanol:



O ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico (*Monatsch. Chem.* 120:53, 1989) (6,93 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (750 ml), e adicionou-se trietil-amina (27,3 ml) e cloro-formiato de etila (18,7 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2,5 h. Uma solução aquosa (41 ml) de boro-hidreto de sódio (19,3 g) foi adicionada em gotas por 10 min, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18,5 h. Depois disso, adicionou-se ácido acético à mistura da reação, para acidificá-la, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se água e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi lavada com água e uma solução aquosa saturada

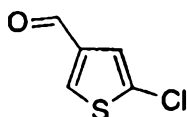
20

de bicarbonato de sódio. Depois de secar a camada orgânica, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:4), para obter o
5 composto do título (5,17 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,63 (1H, t, J=5,8 Hz), 4,59 (2H, d, J=5,3 Hz), 6,91 (1H, d, J=1,7 Hz), 6,98–6,99 (1H, m).

Exemplo Referencial 342

5-cloro-tiofeno-3-carbaldeído:

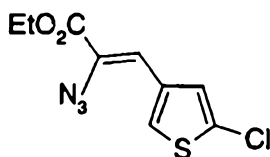


10 O composto obtido no Exemplo Referencial 341 (5,17 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (400 ml), e adicionou-se dióxido de manganês (51,3 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 15 h. Depois disso, a mistura da reação foi filtrada, o solvente foi removido por
15 destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (2,84 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 7,35 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,88 (1H, d, J=1,7 Hz), 9,75 (1H, s).

Exemplo Referencial 343

20 2-azido-3-(5-cloro-tien-3-il)-acrilato de etila:

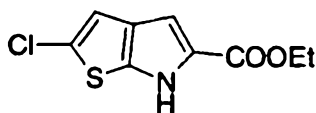


Depois de adicionar etanol (15 ml) a uma solução de etóxido de sódio a 20% em etanol (10,7 ml), e resfriar a mistura até 0 °C, uma mistura do composto obtido no Exemplo Referencial 342 (1,01 g) e azido-acetato de etila (3,55 g) foi adicionada em gotas por 30 min, e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 3 h. Uma solução resfriada de cloreto de amônio foi adicionada à mistura da reação, para conduzir extração 3 vezes com dietil-éter. As camadas orgânicas foram combinadas, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila:hexano 1:49), para obter o composto do título (1,04 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,38 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,34 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,75 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,7 Hz).

Exemplo Referencial 344

2-cloro-6H-tieno-[2,3-b]-pirrol-5-carboxilato de etila:

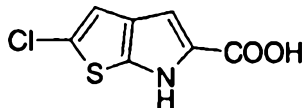


O composto obtido no Exemplo Referencial 343 (0,97 g) foi dissolvido em xileno (20 ml), e a solução foi aquecida sob refluxo por 30 min. Depois de deixar a mistura da reação resfriar, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se hexano ao resíduo, e os sólidos formados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (0,608 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,35 (2H, q, J=7,0 Hz), 6,90 (1H, s), 7,00 (1H, d, J=1,9 Hz), 9,32 (1H, br).

Exemplo Referencial 345

ácido 2-cloro-6H-tieno-[2,3-b]-pirrol-5-carboxílico:



5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 344, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 274.

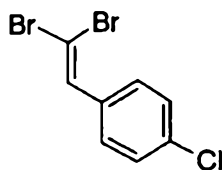
RMN-¹H (CD₃OD) δ: 3,35 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,96 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 200 (M-H)⁻.

10

Exemplo Referencial 346

1-cloro-4-(2,2-dibromo-vinil)-benzeno:



Dissolveu-se 4-cloro-benzaldeído (2,81 g) em cloreto de metileno (300 ml), e adicionou-se tetrabrometo de carbono (13,3 g) e trifenilfosfina (21,0 g), agitando a
15 mistura à temperatura ambiente por 90 min. Depois disso, os insolúveis depositados foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 20:1), para obter o composto do

título (5,54 g).

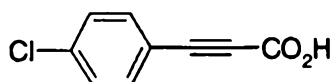
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,33 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,43 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,5 Hz).

MS (EI) m/z: 296 (M⁺)

5

Exemplo Referencial 347

ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-propiólico:



O composto obtido no Exemplo Referencial 346 (1,0 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), e adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,59 N em hexano, 4,46 ml) em gotas a -78 °C sob uma atmosfera de argônio. A temperatura da mistura da reação foi deixada subir até a temperatura ambiente e agitou-se por 1 h. A mistura da reação foi resfriada novamente até -78 °C, agitada por 2 min sob uma atmosfera de dióxido de carbono e depois aquecida até a temperatura ambiente. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, adicionou-se solução aquosa satura de cloreto de sódio e acetato de etila ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. Adicionou-se ácido clorídrico 3 N à camada aquosa resultante, para acidificá-la, e a extração foi conduzida com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (453 mg).

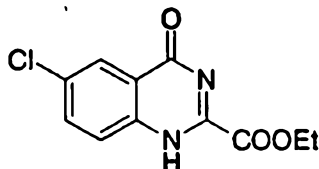
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,55 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,5 Hz),

13,90 (1H, br, s).

MS (EI) m/z: 180 (M⁺).

Exemplo Referencial 348

6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolino-2-carboxilato de etila:



5 Adicionou-se cloro-oxoacetato de etila (2,0 ml) a uma solução de 2-amino-5-cloro-benzamida (2,50 g) em piridina (15 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em
10 ácido acético (50 ml). Adicionou-se anidrido acético (5,0 ml) à solução, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 16 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se etanol ao resíduo. Os cristais depositados foram coletados por filtração e lavados, para
15 obter o composto do título (2,71 g).

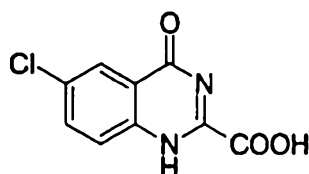
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,38 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,91 (1H, dd, J=8,6, 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,3 Hz), 12,85 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 253 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 349

ácido 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolino-2-carboxílico:



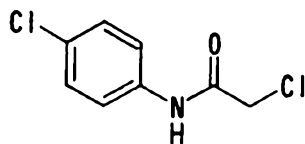
Adicionou-se hidróxido de lítio (263 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 348 (1,26 g) em um solvente misto de água (5 ml) e tetraidrofurano (15 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. A mistura da reação foi neutralizada com ácido clorídrico 1 N (11 ml) sob resfriamento com gelo e agitada por 1 h. Os cristais depositados foram coletados por filtração e lavados, para obter o composto do título (0,96 g).

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,50–8,20 (3H,m), 12,44 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 265 (M+H+CH₃CN)⁺.

Exemplo Referencial 350

2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-acetamida:



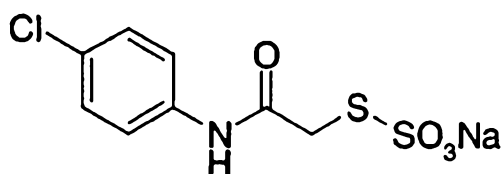
Dissolveu-se p-cloro-anilina (3,82 g) em acetato de etila (30 ml), e adicionou-se cloreto de cloro-acetila (2,39 ml) à temperatura ambiente, agitando a mistura por 1 h. Depois de aquecer e agitar a mistura da reação a 60 °C por 3,5 h, os cristais depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (4,78 g). O

filtrado foi concentrado até cerca de $\frac{1}{4}$ do volume, e os cristais depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (1,01 g).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4,19 (2H, s), 7,33 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 8,22 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 351

S-[2-(4-cloro-anilino)-2-oxoetil]-tiosulfato de sódio:

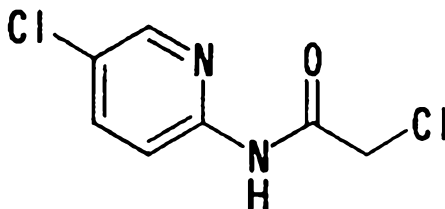


O composto obtido no Exemplo Referencial 350 (5,79 g) foi dissolvido em etanol (140 ml), e adicionou-se uma solução aquosa (140 ml) de tiosulfato de sódio pentaidratado (7,04 g) de uma só vez a 70 °C, aquecendo a mistura sob refluxo por 1,5 h. A mistura da reação foi concentrada até cerca de 1/10 do volume, e os cristais depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (8,20 g).

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,73 (2H, s), 7,35 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,57 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 10,30 (1H, s).

Exemplo Referencial 352

cloridrato de 2-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-acetamida:

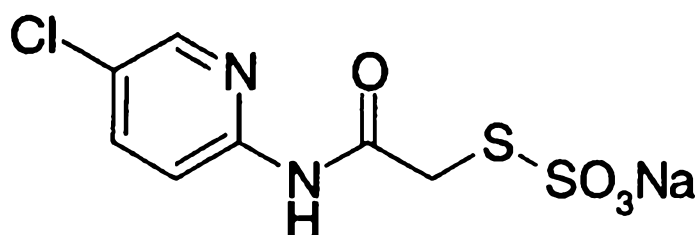


Dissolveu-se 2-amino-5-cloro-piridina (3,85 g) em acetato de etila (60 ml), e adicionou-se cloreto de cloro-acetila (2,39 ml) à temperatura ambiente, agitando a mistura por 1 h. Depois de aquecer e agitar a mistura da reação a 60 °C por 30 min, adicionou-se mais cloreto de cloro-acetila (0,5 ml), e a mistura foi agitada a 60 °C por mais 1 h. O pó depositado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (6,18 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,36 (2H, s), 7,94 (1H, dd, J=8,8, 2,7 Hz), 8,09 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J=2,7 Hz), 11,03 (1H, s).

Exemplo Referencial 353

S-{2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoetil}-tiossulfato de sódio:



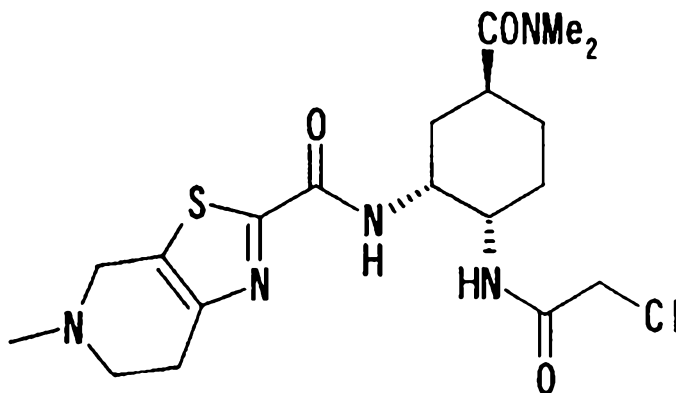
Uma solução aquosa (130 ml) de tiossulfato de sódio pentaidratado (6,35 g) e bicarbonato de sódio (2,15 g) foi adicionada a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 352 (6,18 g) em etanol (130 ml) de uma só vez a 80 °C sob agitação, e a mistura foi aquecida sob refluxo a 110 °C por 2 h. A mistura da reação foi concentrada até obter sólidos, sob pressão reduzida, e adicionou-se etanol (500 ml) ao resíduo. A mistura resultante foi aquecida e extraída duas vezes. O extrato foi concentrado até cerca de

1/20 do volume, e adicionou-se dietil-éter. Os insolúveis depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (6,65 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 3,77 (2H,s), 7,89 (1H,dd,J=9,0, 2,7Hz),
5 8,09 (1H,d,J=9,0Hz), 8,34 (1H,d,J=2,7Hz), 10,57 (1H,s).

Exemplo Referencial 354

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[(2-cloro-acetil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



10 O composto obtido no Exemplo Referencial 253 (100 mg) foi dissolvido em acetato de etila (10 ml), e adicionou-se cloreto de cloro-acetila (21,6 µl), aquecendo e agitando a mistura a 60 °C por 30 min. Depois de deixar a mistura da reação resfriar, os insolúveis foram coletados por filtração
15 e dissolvidos em cloreto de metileno/metanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título bruto (112 mg).

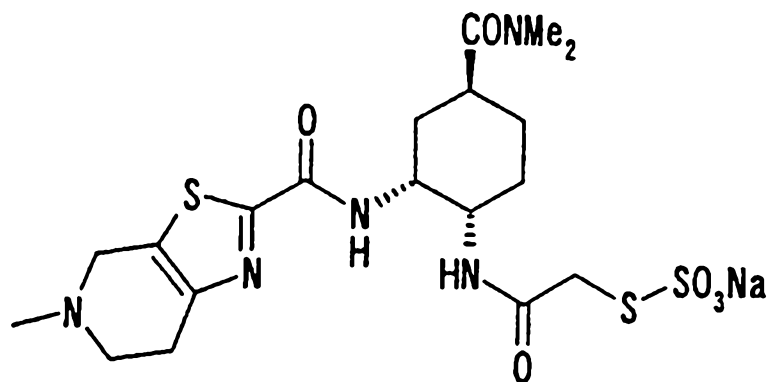
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35–1,50 (1H,m), 1,55–2,00 (5H,m), 2,78 (3 H,s), 2,98 (3H,s), 3,00–3,25 (5H,m), 3,17 (3H,s), 3,80–3,90
20 (1H,m), 3,96 (1H,d,J=12,9Hz), 4,00–4,15 (1H,m), 4,02 (1H,d,J=

12,9Hz), 4,45-4,70 (2H,m), 7,85-8,00 (1H,br), 8,12 (1H,d,J=7,3Hz), 8,35 (1H,d,J=8,3Hz).

MS (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 355

- 5 S-{2-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino]-2-oxoetil}-tiossulfato de sódio:



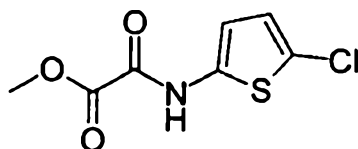
O composto obtido no Exemplo Referencial 354 (106 mg) foi dissolvido em etanol (1,5 ml), e adicionou-se uma
 10 solução aquosa de tiossulfato de sódio pentaidratado (55 mg) e bicarbonato de sódio (18,6 mg) de uma só vez a 90 °C sob agitação. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 1 h. A mistura da reação foi concentrada até obter sólidos, sob pressão reduzida, e adicionou-se etanol (10 ml) ao
 15 resíduo. A mistura resultante foi aquecida e extraída. O extrato foi concentrado até cerca de ½ do volume, e adicionou-se éter isopropílico (10 ml). Os insolúveis depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (72 mg).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,50 (1H,m), 1,55-1,90 (5H,m), 2,40

(3H, s), 2,78 (3H, s), 2,80–3,10 (5H, m), 2,96 (3H, s), 3,44 (1H, d, J=14,2 Hz), 3,50 (1H, d, J=14,2 Hz), 3,68 (2H, s), 3,75–3,90 (1H, m), 4,45–4,50 (1H, m), 8,01 (1H, d, J=7,4 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,3 Hz).

Exemplo Referencial 356

5 2-[(5-cloro-tien-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:



Adicionou-se trietil-amina (1,25 ml) e difenil-fosforil-azida (1,55 ml) a uma suspensão de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (0,99 g) em tolueno (20 ml), e a mistura foi agitada a 80 °C por 1 h. Depois de resfriar a

10 mistura da reação até a temperatura ambiente, adicionou-se t-butanol (2 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 19 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno (200 ml) ao resíduo resultante. A mistura resultante foi lavada

15 sucessivamente com água destilada, uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, água destilada, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

20 reduzida, e o resíduo foi submetido a uma cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter 5-cloro-2-tienil-carbamato de t-butila (1,05 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,51 (9H, s), 6,21 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,60 (1H, d,

$J=3,1\text{Hz}$), $6,91(1\text{H},\text{br},\text{s})$.

MS (ESI) m/z : $234(\text{M}+\text{H})^+$.

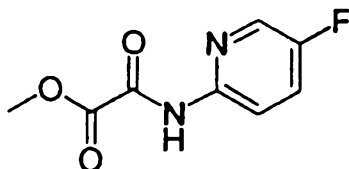
Depois disso, o produto obtido acima (1,87 g) foi adicionado a uma solução 4 N (40 ml) de ácido clorídrico em dioxano, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (50 ml), e adicionou-se bicarbonato de sódio (2,02 g) e cloro-oxoacetato de metila (0,883 ml) sob resfriamento com gelo, agitando a mistura à temperatura ambiente por 18 h. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, e adicionar água e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (1,44 g).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : $3,98(3\text{H},\text{s})$, $6,61(1\text{H},\text{d},J=4,2\text{Hz})$, $6,75(1\text{H},\text{d},J=4,2\text{Hz})$, $9,42(1\text{H},\text{br},\text{s})$.

MS (FAB) m/z : $220(\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo Referencial 357

2-[(5-flúor-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-5-flúor-piridina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

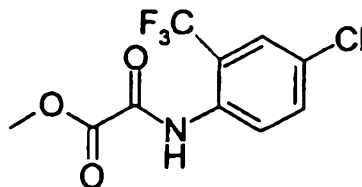
5 RMN-¹H (CDC₃) δ: 3,99(3H,s), 7,48–7,53(1H,m), 8,21(1H,d, J=2,9Hz), 8,27–8,31(1H,m), 9,41(1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 198 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 358

2-[4-cloro-2-(trifllúor-metil)-anilino]-2-oxoacetato de

10 metila:



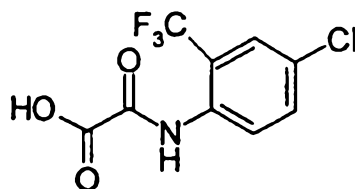
O composto do título foi obtido a partir de 4-cloro-2-triflúor-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

15 RMN-¹H (CDC₃) δ: 4,01(3H,s), 7,58(1H,dd, J=8,8,2,2Hz), 7,65(1H,d, J=2,2Hz), 8,34(1H,d, J=8,8Hz), 9,30(1H,br,s).

MS (EI) m/z: 281 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 359

ácido 2-[4-cloro-2-(trifllúor-metil)-anilino]-2-oxoacético:



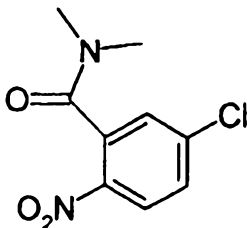
Adicionou-se hidróxido de lítio (28 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 358 (297 mg) em um solvente misto de tetraidrofurano (7 ml) e água (3 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h.

5 Adicionou-se ácido clorídrico 1 N (8 ml) e cloreto de metileno (20 ml) à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
10 foi secado, para obter o composto do título (291 mg).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 7,61 (1H, dd, J=8,8, 2,5 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,5 Hz), 8,26 (1H, d, J=8,8 Hz), 9,36 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 360

5-cloro-N,N-dimetil-2-nitro-benzamida:

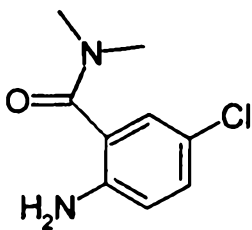


15 O composto do título foi obtido condensando o ácido 5-cloro-2-nitro-benzóico com dimetil-amina, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 143.

RMN-¹H (CDC₃) δ: 2,86 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,38 (1H, d, J=2,2 Hz),
20 7,51 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,8 Hz).

Exemplo Referencial 361

2-amino-5-cloro-N,N-dimetil-benzamida:



Adicionou-se cloreto de ferro (III) hexaidratado (9,93 g) e zinco em pó (8,01 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 360 (2,8 g) em um solvente misto de N,N-dimetilformamida (80 ml) e água (40 ml), e a
 5 mistura foi aquecida sob refluxo por 20 min. A mistura da reação foi filtrada através de Celite 545, e adicionou-se acetato de etila (200 ml) ao filtrado, para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi lavada com acetato de etila (2 x 100 ml), e as camadas
 10 orgânicas foram combinadas, lavadas com água destilada e secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi submetido a uma cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:hexano 1:1 → 1:0, e depois
 15 metanol:cloreto de metileno 1:100), para obter o composto do título (2,41 g).

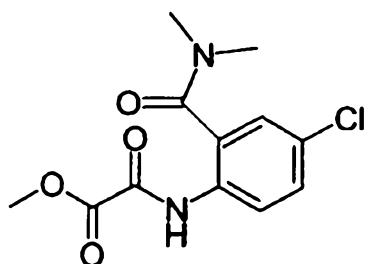
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,13 (6H, s), 4,33 (2H, br), 6,65 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,5, 2,2 Hz).

MS (ESI) m/z: 240 (M+MeCH)⁺.

20

Exemplo Referencial 362

2-{4-cloro-2-[(dimetil-amino)-carbonil]-anilino}-2-
 oxoacetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 361 e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

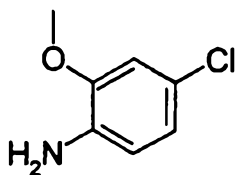
5 RMN-¹H (CDC₃) δ: 3,09 (6H, br), 3,96 (3H, s), 7,30 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8, 2,4 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,46 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 285 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 363

10

4-cloro-2-metóxi-anilina:



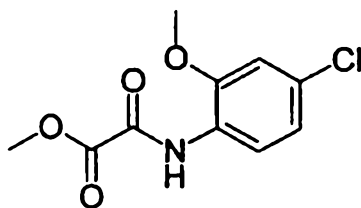
O composto do título foi obtido a partir de 5-cloro-2-nitro-anisol, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 361.

15 RMN-¹H (CDC₃) δ: 3,65–3,95 (2H, br), 3,87 (3H, s), 6,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,74–6,78 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 199 (M+MeCN+H)⁺.

Exemplo Referencial 364

2-(4-cloro-2-metóxi-anilino)-2-oxoacetato de metila:



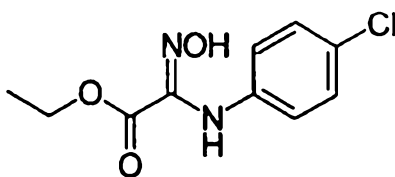
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 363 e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=2,2Hz), 6,98 (1H, dd, J=8,8, 2,2Hz), 8,35 (1H, d, J=8,8Hz), 9,33-9,44 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 244 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 365

10 2-(4-cloro-anilino)-2-(hidróxi-imino)-acetato de etila:



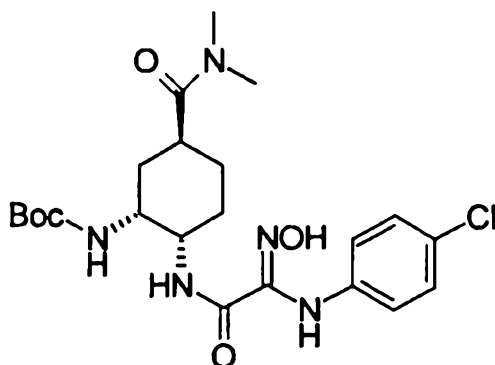
O composto do título foi obtido a partir de 4-cloro-anilina (3,03 g) e 2-cloro-2-hidróxi-imino-acetato de etila, de uma maneira similar àquela do processo descrito na literatura (Gilchrist, T. L.; Peek, M. E.; Rees, C. W.; J. 15 *Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975, 913).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J=7,1Hz), 1,60-1,80 (1H, br), 4,28 (2H, q, J=7,1Hz), 6,85 (2H, d, J=8,6Hz), 7,24 (2H, d, J=8,6Hz), 8,15-8,45 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 243 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 366

(1R,2S,5S)-2-{{2-(4-cloro-anilino)-2-(hidróxi-imino)-
acetil}-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-
5 carbamato de t-butila:



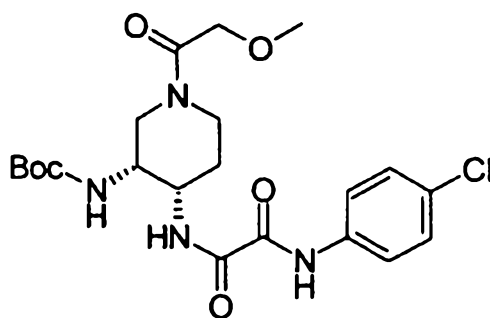
O composto obtido no Exemplo Referencial 144 (597 mg) foi adicionado a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 365 (350 mg) em etanol (5,0 ml), e a mistura foi agitada a 70 °C por 3 dias. Depois disso, a
10 mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 30:1), para obter o composto do título (180 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ : 1,46 (9H, s), 1,47–1,84 (6H, m), 1,88– 1,95
15 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,90–3,97 (1H, m), 4,11– 4,17 (1H, m), 6,84 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,8 Hz).

MS (ESI) m/z : 504 (M+Na)⁺.

Exemplo Referencial 367

(3R,4S)-4-{{2-(4-cloro-anilino)-2-oxoacetil}-amino}-1-(2-
20 metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



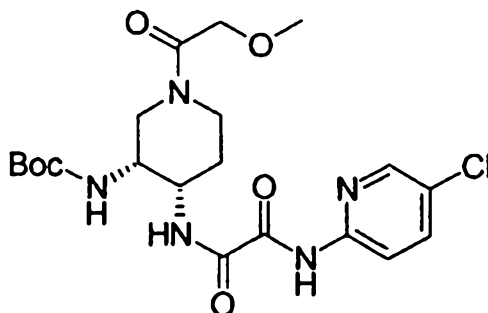
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 374 e do composto obtido no Exemplo Referencial 220, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 214.

5 RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,55–1,75 (1H, br), 1,94–2,07 (1H, br), 2,70–3,00 (1H, m), 3,10–3,37 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,88–4,22 (4H, m), 4,55–4,69 (1H, br), 4,80–4,90 (0,51–1, br), 5,36–5,48 (0,5H, br), 7,20–7,30 (1H, br), 7,32 (2H, d, J=8,8Hz), 7,62 (2H, d, J=8,8Hz), 8,20–8,40 (1H, br), 9,15–9,25 (1H, br).

10 MS (ESI) m/z: 469 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 368

(3R,4S)-4-((2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetil)-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



15

O composto do título foi obtido a partir do

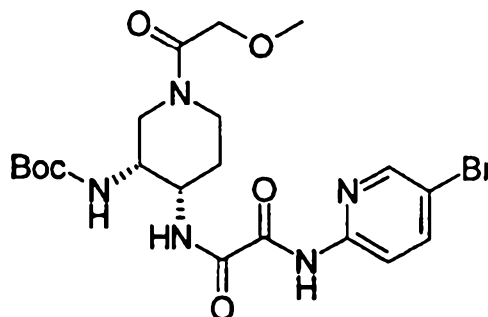
composto obtido no Exemplo Referencial 266 e do composto obtido no Exemplo Referencial 220, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,65–2,30 (2H, br), 2,68– 3,02 (1H, m), 3,10–3,35 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,80–4,25 (4H, m), 4,45–4,70 (1H, m), 5,05–5,20 (0,5H, m), 5,80–5,93 (0,5H, m), 7,30–7,40 (1H, br), 7,71 (1H, br d, J=8,7Hz), 7,95–8,05 (0,3H, br), 8,19 (1H, brd, J=8,8Hz), 8,31 (1H, br, s), 8,38–8,53 (0,7H, br), 9,74–9,84 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 470 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 369

(3R, 4S)-4-({2-[(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetil}-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



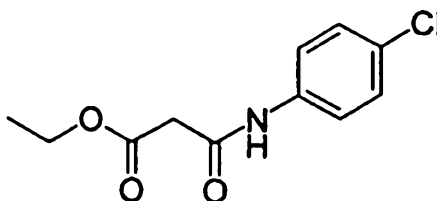
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 375 e do composto obtido no Exemplo Referencial 220, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,50–1,75 (1H, m), 1,95– 2,13 (1H, br), 2,70–2,98 (1H, m), 3,05–3,36 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,80–4,24 (4H, m), 4,57–4,73 (1H, br), 4,85–4,95 (0,25H, br), 5,10–5,15

(0,25H,br), 5,45-5,58(0,5H,br), 7,30-7,38(11-1,m), 7,84
(1H,dd,J=8,8,2,2Hz), 8,16(1H,d,J=8,8Hz), 8,30-8,55(1H,br),
8,40(1H,d,J=2,2Hz), 9,68(1H,br,s).

Exemplo Referencial 370

5 3-(4-cloro-anilino)-3-oxopropionato de etila:

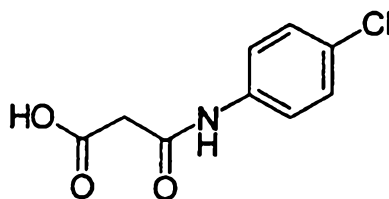


Adicionou-se sucessivamente etil-malonato de
potássio (3,2 g), 1-hidróxi-benzotriazol (2,1 g) e
cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida
(4,5 g) a uma solução de 4-cloro-anilina (2,0 g) em N,N-
10 dimetil-formamida (20 ml) à temperatura ambiente, e a
mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A
mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada
com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, uma
solução aquosa a 10% de ácido cítrico e solução aquosa
15 saturada de cloreto de sódio. Depois disso, a camada
orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio
anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão
reduzida, para obter o composto do título (4,0 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,33(3H,t,J=7,3Hz), 3,47(2H,s), 4,26(2H,
20 q,J=7,3Hz), 7,29(2H,d,J=8,8Hz), 7,51(2H,d,J=8,8Hz), 9,32
(1H,br,s).

Exemplo Referencial 371

ácido 3-(4-cloro-anilino)-3-oxopropiônico:



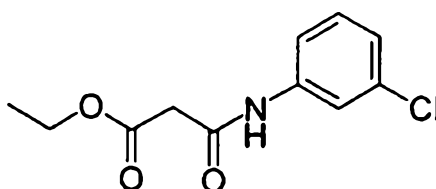
Uma solução 1 N de hidróxido de sódio (10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 370 (1,0 g) em etanol (10 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 2 h.

5 Adicionou-se ácido clorídrico 1 N (10 ml) à mistura da reação, a mistura foi agitada, a os insolúveis foram depositados e depois coletados por filtração, para obter o composto do título (0,5 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,34 (2H, s), 7,35 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59
10 (2H, d, J=8,8 Hz), 10,26 (1H, s), 12,66 (1H, br, s).

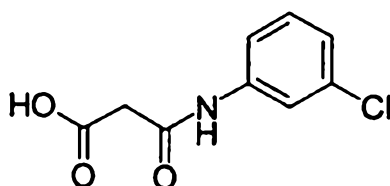
Exemplo Referencial 372

3-(3-cloro-anilino)-3-oxopropionato de etila:



O composto do título foi obtido condensando 3-cloro-anilina com etil-malonato de potássio, de uma maneira
15 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 370.

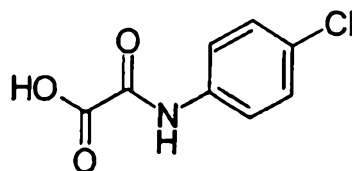
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J=7,3 Hz), 3,47 (2H, s), 4,26
(2H, q, J=7,3 Hz), 7,09 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,39
(1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 9,35 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 373ácido 3-(3-cloro-anilino)-3-oxopropiônico:

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 372, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 371.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,35 (2H, s), 7,11 (1H, d, J=8,8Hz), 7,33 (1H, t, J=8,8Hz), 7,39 (1H, d, J=8,8Hz), 7,78 (1H, s), 10,31 (1H, s), 12,67 (1H, br, s).

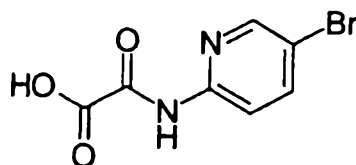
10

Exemplo Referencial 374ácido 2-(4-cloro-anilino)-2-oxoacético:

15

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 242, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

RMN-¹H, (DMSO-d₆) δ: 7,37 (2H, d, J=8,8Hz), 7,79 (2H, d, J=8,8Hz), 10,66 (1H, s).

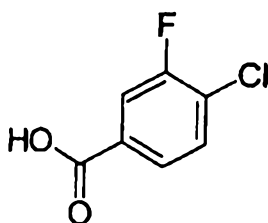
Exemplo Referencial 375ácido 2-[(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacético:

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 262, de uma maneira
 5 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,95–8,00 (1H, m), 8,08 (1H, dd, J=8,8,2, OHz),
 8,50 (1H, d, J=2, OHz), 10,74 (1H, s).

Exemplo Referencial 376

10

ácido 4-cloro-3-flúor-benzóico:

Adicionou-se clorito de sódio (17 g) parceladamente a uma solução de 4-cloro-3-flúor-benzaldeído (10 g), ácido amido-sulfúrico (18 g), álcool t-butílico (50 ml) e água (50 ml), sob resfriamento com gelo, e a mistura
 15 foi agitada por 4 dias, enquanto a temperatura do sistema era aumentada gradualmente até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada

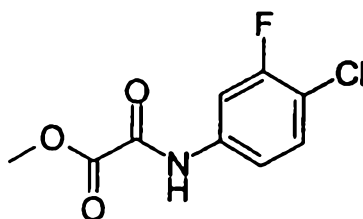
com água, ácido clorídrico 1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, e remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo
 5 resultante foi recristalizado em um solvente misto de éter diisopropílico e hexano, para obter o composto do título (11,2 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,72 (1H, dt, J=8,3,1,5Hz), 7,77 (1H, dt, J=8,3,1,6Hz), 7,82 (1H, dt, J=9,7,1,5Hz), 13,45 (1H, s).

10

Exemplo Referencial 377

2-(4-cloro-3-flúor-anilino)-2-oxoacetato de metila:



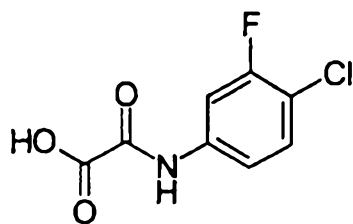
O composto do título foi obtido submetendo o composto obtido no Exemplo Referencial 376 a uma reação de rearranjo de Curtius e depois condensando este produto com
 15 cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 356.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,99 (3H, s), 7,25–7,27 (1H, m), 7,39 (1H, t, J=8,5Hz), 7,72 (1H, dd, J=10,4,2,4Hz), 8,90 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 378

20

ácido 2-(4-cloro-3-flúor-anilino)-2-oxoacético:

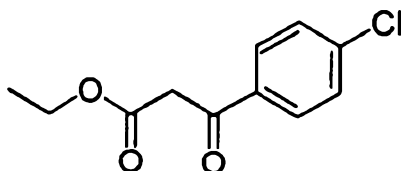


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 377, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,52 (1H,t,J=8,8Hz), 7,63 (1H,dd,J=8,8, 2,2Hz), 7,88 (1H,dd,J=12,0, 2,2Hz), 10,83 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 379

3-(4-cloro-fenil)-3-oxopropionato de etila:

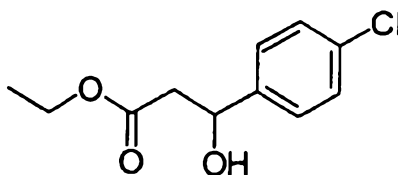


Adicionou-se trietil-amina (17 ml) e cloreto de
 10 magnésio (5,5 g) a uma suspensão de etil-malonato de potássio (8,2 g) em acetato de etila (100 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 18 h, enquanto a temperatura do sistema era aumentada gradualmente até a temperatura ambiente. Por outro lado, uma suspensão
 15 composta de ácido 4-cloro-benzóico (5,0 g), cloreto de tionila (12 ml), N,N-dimetil-formamida (1 gota) e tolueno (100 ml) foi aquecida sob refluxo por 1 h, e a mistura da reação foi então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila, e a solução foi adicionada

em gotas à mistura da reação preparada anteriormente, sob resfriamento com gelo. A mistura resultante foi agitada por 18 h, enquanto a temperatura do sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente. Adicionou-se uma
 5 solução aquosa a 10% de ácido cítrico à mistura da reação, e a mistura foi agitada por 30 min, para separar a camada orgânica resultante. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por
 10 destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio), para obter o composto do título (6,4 g).
 RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,26(3H,t,J=7,3Hz), 3,96(2H,s), 4,21(2H,q,J=7,3Hz), 7,46(2H,d,J=8,8Hz), 7,89(2H,d,J=8,8Hz).

15 Exemplo Referencial 380

3-(4-cloro-fenil)-3-hidróxi-propionato de etila:



Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,2 g) parceladamente a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 379 (1,0 g) em tetraidrofurano (10 ml), e a
 20 mistura foi agitada por 2 h, enquanto a temperatura do sistema era elevada gradualmente até a temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico à mistura da reação, e a mistura resultante foi extraída com

acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo

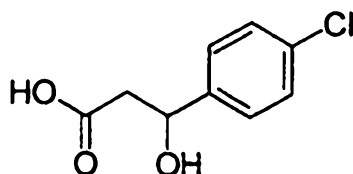
5 resultante foi isolado e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio), para obter o composto do título (0,56 g).

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,27 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,70 (1H, d, J=7,8 Hz), 2,71 (1H, d, J=3,4 Hz), 3,37 (1H, d, J=3,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,3 Hz),

10 5,09–5,13 (1H, m), 7,30–7,35 (5H, m).

Exemplo Referencial 381

ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-hidróxi-propiónico:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 380, de uma maneira

15 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

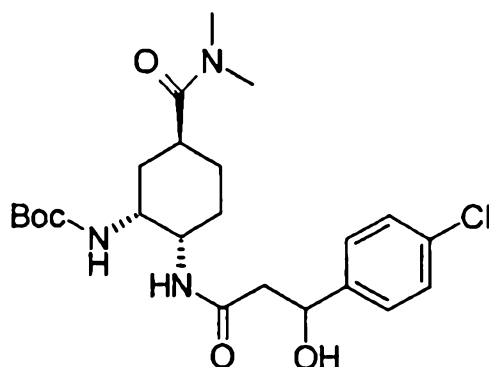
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,25–3,32 (1H, m), 4,89–4,95 (1H, m), 5,45–5,53 (1H, m), 7,35–7,36 (5H, m), 12,11–12,18 (1H, m).

MS (ESI, anion) m/z: 198 (M-H)⁻.

20

Exemplo Referencial 382

(1R,2S,5S)-2-{[3-(4-cloro-fenil)-3-hidróxi-propanoil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de
t-butila:



O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 144 com o composto obtido no Exemplo Referencial 381, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 91.

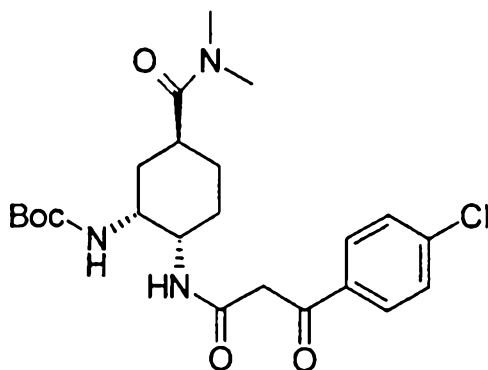
5 RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,21-1,44 (2H,m), 1,46 (9H,s), 1,76-1,92 (2H,m), 1,95-2,10 (2H,m), 2,40-2,55 (2H,m), 2,55-2,68 (1H,m), 2,94 (3H,s), 3,05 (3H,s), 3,82-3,96 (1H,m), 4,02-4,17 (1H,m), 4,65-4,80 (2H,m), 5,03-5,13 (1H,m), 7,28-7,33 (5H,m).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 383

(1R,2S,5S)-2-{{[3-(4-cloro-fenil)-3-oxopropanoil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



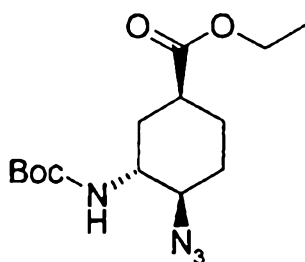
Adicionou-se dióxido de manganês (0,47 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 382 (0,5 g) em 1,4-dioxano (20 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 4 dias. Os insolúveis foram removidos por filtração através de um leito de Celite, e o filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida, para obter o composto do título (0,46 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,28-1,39 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,41-1,63 (3H, m), 2,25-2,42 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,90-2,97 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,89-3,97 (1H, m), 4,88-4,98 (1H, m), 6,65-6,70 (1H, m), 7,30-7,35 (4H, m), 7,33 (1H, dd, J=2,9, 1,7 Hz).

MS (ESI, anion) m/z: 464 (M-H)⁻.

Exemplo Referencial 384

(1S, 3R, 4R)-4-azido-3-[(t-butoxi-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxilato de etila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 248, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 249.

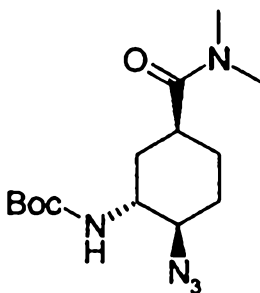
[α]²⁵_D = +62° (c = 1, clorofórmio).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J=7, 1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,61 (1H, s), 1,61-1,71 (2H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 1,97-2,03 (1H, m), 2,22-

2,28 (1H,m), 2,56–2,60 (1H,m), 3,54 (1H,br,s), 3,63–3,68 (1H,m),
4,16 (2H,q,J=7,1Hz), 4,58 (1H,br,s).

Exemplo Referencial 385

(1R,2R,5S)-2-azido-5-[(dimetil-amino-carbonil)-ciclo-hexil-
carbamato de t-butila:

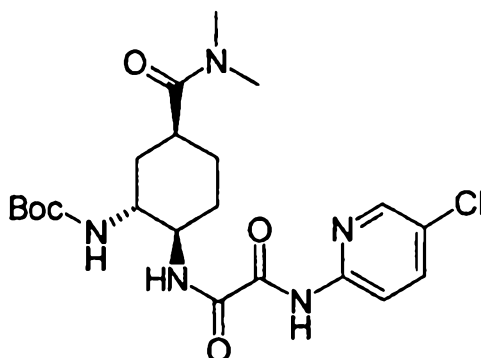


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 384, de uma maneira similar àquelas dos Exemplos Referenciais 250 e 251.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H,s), 1,40–2,20 (6H,m), 2,70–2,80 (1H,
m), 2,93 (3H,s), 3,03 (3H,s), 3,60–3,78 (1H,m), 3,83–3,95 (1H,
m), 4,65 (1H,d,J=7,2Hz).

Exemplo Referencial 386

(1R,2R,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-
oxoacetil}-amino)-5-[(dimetil-amino-carbonil)-ciclo-hexil-
carbamato de t-butila:



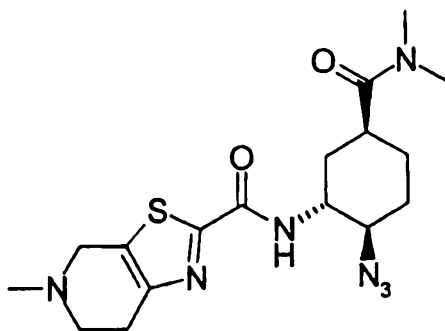
O composto do título foi obtido convertendo o grupo azida do composto obtido no Exemplo Referencial 385 em um grupo amino, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 90, e depois condensando este produto com o composto obtido no Exemplo Referencial 266, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,13–2,25 (16H,m), 2,94 (3H,s), 3,03 (3H,s), 3,60–3,78 (1H,m), 4,13–4,31 (1H,m), 4,45–4,65 (1H,m), 7,80 (1H, dd, J=8,8,2,4Hz), 8,03 (1H,br,s), 8,21 (1H,d, J=8,8Hz), 8,29 (1H, d, J=2,4Hz), 9,71 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 387

N-{(1R,2R,5S)-2-azido-5-[(dimetil-amino-carbonil)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-*thiazolo*[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 385 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 252.

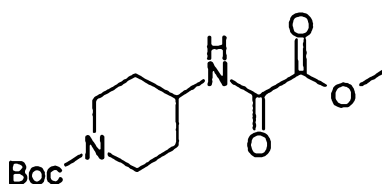
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,75–2,08 (6H,m), 2,20–2,32 (1H,m), 2,51 (3H,

s), 2,75–2,97 (4H,m), 2,95 (3H,s), 3,04 (3H,s), 3,65–3,80 (3H,m), 4,27–4,39 (1H,m), 7,17–7,28 (1H,m).

MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 388

- 5 4-[(2-metóxi-2-oxoacetil)-amino]-piperidino-1-carboxilato de t-butila:



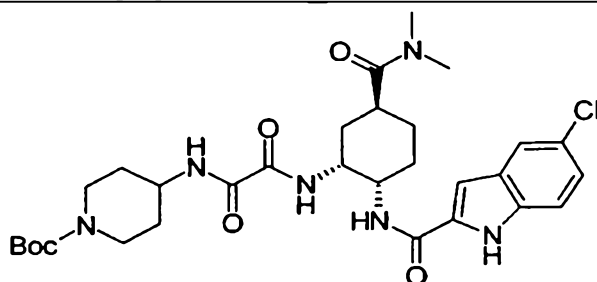
- O composto do título foi obtido a partir de (4-amino-N-t-butóxi-carbonil)-piperidina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46 (9H,s), 1,34–1,51 (2H,m), 1,89–1,98 (2H,m), 2,82–2,96 (2H,m), 3,91 (3H,s), 3,88–4,14 (3H,m), 6,96–7,07 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 287 (M+H)⁺.

- 15 Exemplo Referencial 389

4-{[2-({(1R,2S,5S)-2-{[2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-amino)-2-oxoacetil]-amino}-piperidino-1-carboxilato de t-butila:



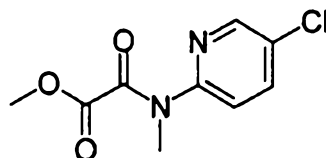
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 310 e do composto obtido no Exemplo Referencial 388, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 191.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46(9H,s), 1,35-2,28(11H,m), 2,70-3,18(9H,m), 3,80-4,57(4H,m), 6,78(1H,s), 7,15-8,12(6H,m), 9,45(1H,s).

MS (FAB) m/z: 617(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 390

10 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-2-oxoacetato de metila:



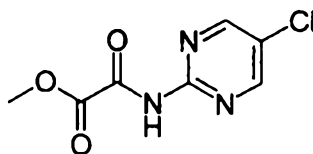
O composto do título foi obtido a partir de 5-cloro-N-metil-2-piridinoamina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,43(3H,s), 3,81(3H,s), 7,08(1H,br,s), 7,68-7,78(1H,m), 8,27(1H+br,s).

MS (ESI) m/z: 229(M+H)⁺.

Exemplo Referencial 391

20 2-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-(metil)-amino]-2-oxoacetato de metila:



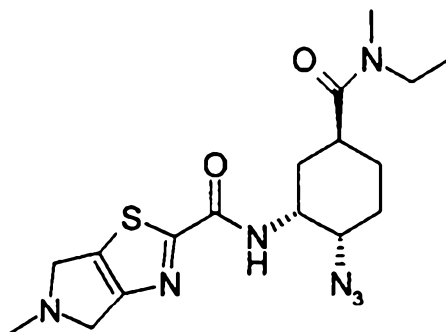
O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-5-cloro-pirimidina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

5 RMN-¹H (CDC₃) δ: 4,00 (3H, s), 8,63 (2H, s), 9,58 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 215 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 392

N-((1R,2S,5S)-2-azido-5-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-ciclo-hexil)-5-metil-5,6-diidrotiazolo-4H-pirrolo[3,4-d]-
 10 tiazolo-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 323 e do composto obtido no Exemplo Referencial 293, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 252.

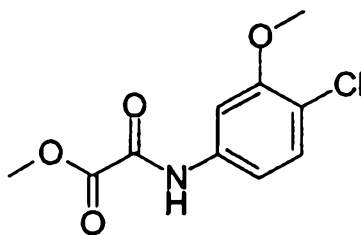
15 RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,08, 1,15 (3H, cada t, J=7,1 Hz), 1,74–1,88 (4H, m), 2,12–2,22 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,81–2,86 (1H, m), 2,89, 2,96 (3H, cada s), 3,28–3,43 (2H, m), 3,91–4,10 (5H, m), 4,60–4,62 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=7,6 Hz).

MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 393

2-(4-cloro-3-metóxi-anilino)-2-oxoacetato de metila:



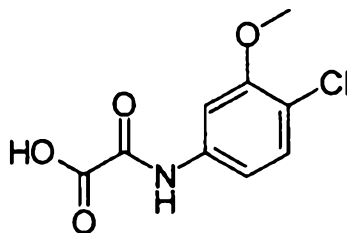
O composto do título foi obtido reduzindo 2-cloro-5-nitro-anisol, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 361, para um derivado amino, e depois condensando o derivado amino com cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

RMN-¹H (CDC₃) δ: 3,93 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,00 (1H, dd, J=8,5, 2,4Hz), 7,33 (1H, d, J=8,5Hz), 7,57 (1H, d, J=2,4Hz), 8,89 (1H, br, s).

10

Exemplo Referencial 394

ácido 2-(4-cloro-3-metóxi-anilino)-2-oxoacético:



15

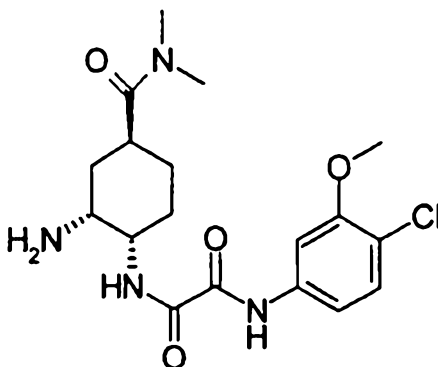
O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 393, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,81 (3H, s), 7,36 (1H, d, J=8,7Hz), 7,43 (1H, d, J=8,7Hz), 7,65 (1H, d, J=2,2Hz), 10,79 (1H, s).

MS (ESI, anion) m/z: 228 (M-H)⁻.

Exemplo Referencial 395

N¹-{(1S,2R,4S)-2-amino-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-
hexil}-N²-(4-cloro-3-metóxi-fenil)-etanodiamida:



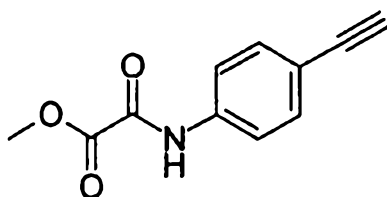
O composto do título foi obtido condensando o
5 composto obtido no Exemplo Referencial 144 com o composto
obtido no Exemplo Referencial 394, de uma maneira similar
àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 97,
tratando este produto com ácido clorídrico, de uma maneira
similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial
10 69, e depois neutralizando-o com uma solução aquosa 1 N de
hidróxido de sódio.

RMN-¹H (CDC₃) δ: 1,48-2,00 (8H,m), 2,84-2,93 (1H,m), 2,95 (3H,
s), 3,08 (3H,s), 3,33-3,35 (1H,m), 3,89-3,94 (4H,m), 7,06 (1H,
dd, J=8,5,2,2Hz), 7,32 (1H,d, J=8,5Hz), 7,56 (1H,d, J=2,2Hz),
15 8,05 (1H,d, J=8,5Hz), 9,43 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 397 (M⁺).

Exemplo Referencial 396

2-(4-etinil-anilino)-2-oxoacetato de metila:

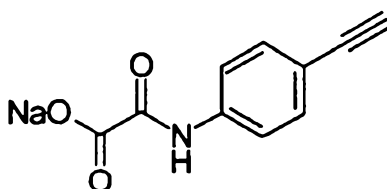


O composto do título foi obtido a partir de 4-etinil-anilina e cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

- 5 RMN-¹H (CDC₃) δ: 3,09 (1H, s), 3,98 (3H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4Hz), 7,62 (2H, d, J=8,4Hz), 8,89 (1H, br, s).

Exemplo Referencial 397

2-(4-etinil-anilino)-2-oxoacetato de sódio:

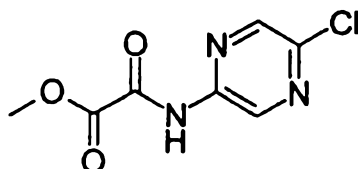


10 O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 396 com hidróxido de sódio, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 266.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,06 (1H, s), 7,39 (2H, d, J=8,4Hz), 7,80 (2H, d, J=8,4Hz), 10,33 (1H, br, s).

15 Exemplo Referencial 398

2-[(5-cloro-pirazin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir de 4-amino-5-cloro-pirazina, sintetizada de acordo com a literatura (Sato, Nobuhiro et al., *J. Heterocycl. Chem.* 19(3):673-4, 1982) e cloro-oxoacetato de metila, de uma
 5 maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242.

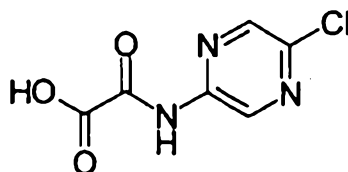
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,02 (3H, s), 8,35 (1H, d, J=1,5Hz), 9,37 (1H, d, J=1,5Hz), 9,41 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 216 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 399

ácido 2-[(5-cloro-pirazin-2-il)-amino]-2-oxoacético:



15

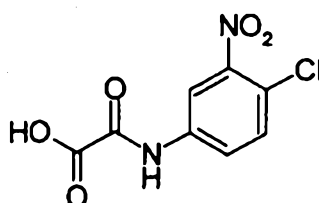
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 398, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial
 359.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, br, s), 11,30 (1H, s),

MS (EI) m/z: 201 M⁺.

Exemplo Referencial 400

ácido 2-(4-cloro-3-nitro-anilino)-2-oxoacético:



O composto do título foi obtido condensando 4-cloro-3-nitro-anilina com cloro-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242, e depois hidrolisando este produto, de uma
 5 maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

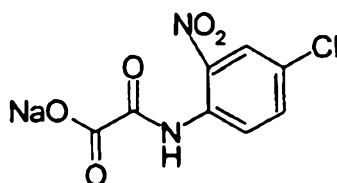
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,76 (1H, dd, J=8,8Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 8,55 (1H, d, J=2,4Hz), 11,24 (1H, s).

Nenhum próton atribuível ao ácido carboxílico foi observado.

10 MS (EI) m/z: 244 M⁺.

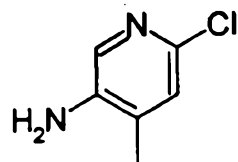
Exemplo Referencial 401

2-(4-cloro-2-nitro-anilino)-2-oxoacetato de sódio:



O composto do título foi obtido condensando 4-cloro-2-nitro-anilina com cloro-oxoacetato de metila, de uma
 15 maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242, hidrolisando este produto, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 266, dissolvendo o resíduo resultante em metanol, adicionando uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio, e
 20 coletando o precipitado formado por filtração.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,84 (1H, dd, J=9,0,2,5Hz), 8,20 (1H, d, J=2,5Hz), 8,67 (1H, d, J=9,0Hz), 11,89 (1H, s).

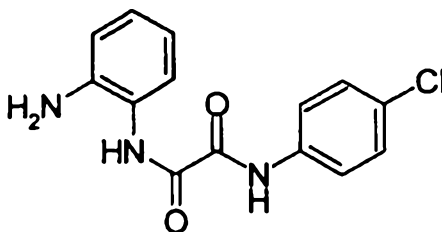
Exemplo Referencial 4026-cloro-4-metil-3-piridino-amina:

Dissolveu-se 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina (173 mg) em etanol (5 ml), e adicionou-se uma quantidade catalítica de catalisador de níquel de Raney, agitando a
 5 mistura à temperatura ambiente por 9 h sob uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em
 10 sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:2), para obter o composto do título (113 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 3,85 (2H, br, s), 6,96 (1H, s), 7,74 (1H, s).

MS (EI) m/z: 142 M⁺.

15

Exemplo Referencial 403N¹-(2-amino-fenil)-N²-(4-cloro-fenil)-etanoamida:

O composto do título foi obtido condensando 1,2-

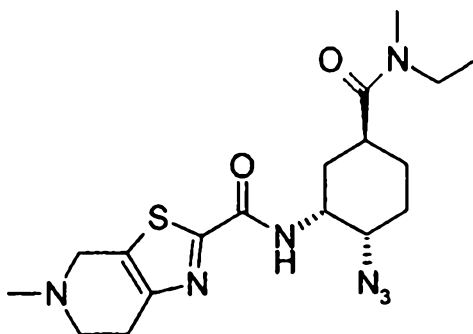
benzeno-diamina com o composto obtido no Exemplo Referencial 374, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 59.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 5,00 (2H, s), 6,59–6,63 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J=8,1, 1,2 Hz), 6,96–7,01 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,8 Hz), 10,04 (1H, s), 10,91 (1H, s).

MS (FAB): 290 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 404

10 N-((1R,2S,5S)-2-azido-5-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



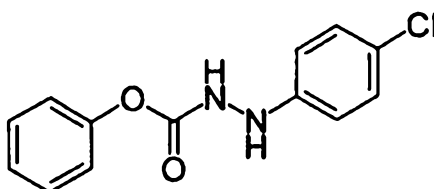
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 323 com ácido clorídrico, realizando a desproteção, e depois condensando este produto com o composto obtido no Exemplo Referencial 10.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (1/2 de 3H, t, J=7,2 Hz), 1,14 (1/2 de 3H, t, J=7,2 Hz), 1,70–1,90 (4H, m), 2,10–2,25 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,78–3,00 (8H, m), 3,25–3,45 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,73 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,87–3,95 (1H, m), 4,55–4,62 (1H, m), 7,26 (1H,

d, J=7,6Hz) .

Exemplo Referencial 405

2-(4-cloro-fenil)-1-hidrazino-carboxilato de fenila:



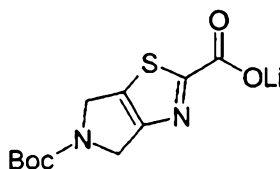
Dissolveu-se cloridrato de (4-cloro-fenil)-
 5 hidrazina (3,00 g) em tetraidrofurano (50 ml), adicionou-se
 dietil-éter (50 ml) e uma solução aquosa saturada de
 bicarbonato de sódio. Uma camada orgânica foi separada,
 secada sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentrada,
 dando (4-cloro-fenil)-hidrazina como um sólido marrom. Este
 10 produto foi dissolvido em benzeno (15 ml), e a solução foi
 aquecida sob refluxo, à qual adicionou-se uma solução de
 carbonato de difenila (5,22 g) em benzeno (8,0 ml) foi
 adicionada em gotas por pelo menos 30 min. Depois de
 refluxar por 19 h, a mistura da reação foi deixada resfriar,
 15 e foi concentrada. Depois, adicionou-se benzeno (15 ml) ao
 resíduo. A mistura foi submetida a tratamento com ultra-
 som, dando uma suspensão. Depois de adicionar hexano (50
 ml) à suspensão, e agitar a mistura por 30 min, os
 insolúveis foram coletados por filtração e secados, para dar
 20 o composto do título (1,05 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 5,86 (H, br, s), 6,83–6,92 (3H, m), 7,17 (1H,
 br, s), 7,20–7,32 (4H, m), 7,37 (2H, t, J=7,7Hz) .

MS (ESI) m/z: 263 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 406

5-t-butóxi-carbonil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazolo-2-carboxilato de lítio:

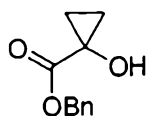


O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 33, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial
 10.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46 (9H, s), 4,30–4,70 (4H, m).

Exemplo Referencial 407

10 1-hidróxi-ciclo-propano-carboxilato de benzila:



Adicionou-se trietil-amina (1,0 ml) e brometo de
 benzila (650 µl) a uma solução do ácido 1-hidróxi-ciclo-
 propano-carboxílico (409 mg) em tetraidrofurano (3,0 ml), e
 a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 23 h.
 15 Adicionou-se cloreto de metileno e ácido clorídrico 1 N à
 mistura da reação, para separar a mistura em duas camadas.
 Uma camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa
 saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada
 de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio

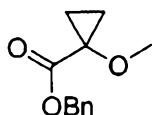
anidro. Um produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 4:1), para obter o composto do título (607 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,16 (2H, dd, J=7, 9, 4, 9Hz), 1,32 (2H, dd, J=7, 9, 4, 9Hz), 3,09 (0,5H, s), 3,11 (0,5H, s), 5,17 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 192 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 408

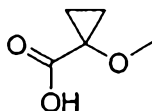
1-metóxi-ciclo-propano-carboxilato de benzila:



Adicionou-se hidreto de sódio a 60% em óleo (345 mg) e iodeto de metila 900 µl) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 407 (600 mg) em tetraidrofurano (5,0 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 28 h. Adicionou-se acetato de etila e uma solução aquosa saturada de carbonato de amônio à mistura da reação, para separar a mistura em duas camadas. Uma camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. Um produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 10:1), para obter o composto do título (340 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,16 (2H, dd, J=7, 9, 4, 8Hz), 1,31 (2H, dd, J=7, 9, 4, 8Hz), 3,42 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 207 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 409ácido 1-metóxi-ciclo-propano-carboxílico:

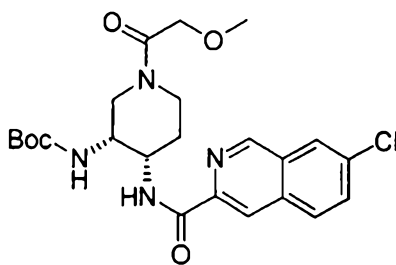
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 408, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 152.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (2H, dd, J=8,0, 4,9Hz), 1,38 (2H, dd, J=8,0, 4,9Hz), 3,45 (3H, s), 8,80-9,00 (1H, br).

10

Exemplo Referencial 410

(3R,4S)-4-({7-cloro-isoquinolin-3-il}-carbonil)-amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 220, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 214.

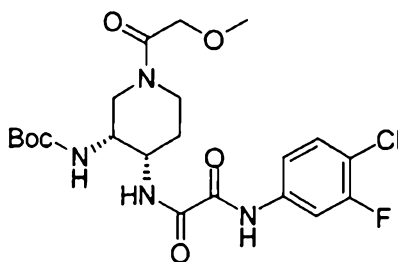
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, br s), 1,62-1,80 (1H, m), 2,04-2,22 (1H, m), 2,95-3,32 (1H, m), 3,38-3,53 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,84-

3,95 (1H,m), 4,02-4,27 (3H,m), 4,30-4,65 (2H,m), 4,87-4,98 (0,5 H,br), 5,32-5,43 (0,5H,br), 7,71 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,94 (1H,d,J=8,8Hz), 8,02 (1H,s), 8,55-8,66 (0,7H,br), 8,58 (1H,s), 8,73-8,85 (0,3H,br), 9,14 (1H,br s).

5 MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 411

(3R,4S)-4-([2-(4-cloro-3-flúor-anilino)-2-oxoacetil]-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido condensando o
10 composto obtido no Exemplo Referencial 220 com o composto obtido no Exemplo Referencial 337, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H,s), 1,60-1,75 (1H,m), 1,92-2,08 (1H,m), 2,68-2,80 (0,5H,m), 2,88-3,03 (0,5H,m), 3,06-3,24 (0,5H,m),
15 3,27-3,36 (0,5H,m), 3,45 (3H,s), 3,90-4,22 (5H,m), 4,56-4,71 (1H,m), 4,80-4,92 (0,3H,br), 5,44-5,54 (0,7H,br), 7,24 (1H,d,J=12,9Hz), 7,35 (1H,t,J=8,3Hz), 7,72 (1H,dd,J=8,3,2,3Hz), 8,20-8,42 (1H,br), 9,18-9,28 (1H,br).

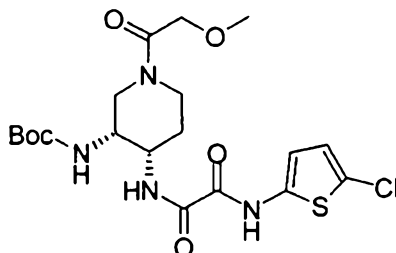
MS (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

20

Exemplo Referencial 412

(3R,4S)-4-([2-[(5-cloro-2-tienil)-amino]-2-oxoacetil]-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-

butila:



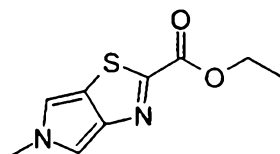
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 220 e o sal de lítio de um ácido carboxílico obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 356, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 214.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45(9H,s), 1,55-1,75(1H,br), 1,90-2,10(1H,br), 2,68-2,80(0,7H,m), 2,90-3,03(0,3H,br), 3,07-3,22(0,3H,br), 3,25-3,35(0,7H,br), 3,45(3H,s), 3,83-4,22(5H,m), 4,55-4,70(1H,br), 4,80-4,90(0,2H,br), 5,07-5,14(0,2H,br), 5,44-5,55(0,6H,br), 6,58-6,64(1H,br), 6,73(1H,d,J=3,9Hz), 8,05-8,27(1H,br), 9,65-9,88(1H,br).

MS (FAB) m/z: 475 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 413

5-metil-5H-pirrólo[3,4-d]-tiazolo-2-carboxilato de etila:



1) Adicionou-se 2-tiooxoacetato de etila (26,75 g) a uma solução de 3-bromo-2-butanona (26,36 g) em etanol (250

ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 14 h. Depois de resfriar a mistura da reação, ela foi concentrada, e adicionou-se acetato de etila e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, para separar a mistura em duas camadas.

5 Uma camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de
10 coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 6:1), para obter 4,5-dimetil-tioazol-2-carboxilato de etila (19,53 g).
RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,42 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 2,44 (3H, s), 4,45 (2H, q, J=7,1 Hz).

2) Adicionou-se N-bromo-succinimida (62,42 g) e
15 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (227 mg) a uma solução do produto supradescrito (19,53 g) em 1,2-dicloro-etano (500 ml), e a mistura foi refluxada por 42 h. Depois de resfriar a mistura da reação adicionou-se água e cloreto de metileno, para separar a mistura em duas camadas. Uma camada orgânica
20 foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois concentrada sob pressão reduzida, para obter um produto bruto (40,54 g), como um óleo marrom-escuro. Adicionou-se trietil-amina (8,0 ml) e uma solução 2 M de tetraidrofurano (11,0 ml) em metil-amina foram adicionadas
25 ao produto bruto (8,41 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno e solução aquosa saturada de cloreto de sódio ao

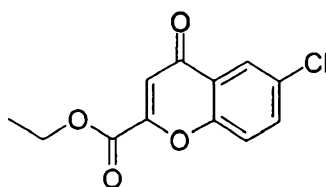
resíduo, para separar a mistura em duas camadas. Uma camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão
 5 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 3:1), para obter o composto do título (270 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 4,48 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,73 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,30 (1H, d, J=1,7 Hz).

10

Exemplo Referencial 414

6-cloro-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxilato de etila:



Adicionou-se hidreto de sódio a cerca de 60% em óleo (1,68 g) a etanol (10 ml) sob purga com argônio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 min.
 15 Depois de adicionar oxalato de dietila (3,36 ml), adicionou-se uma solução de 5'-cloro-2'-hidróxi-acetofenona (2,82 g) em etanol (20 ml) em gotas. Adicionou-se mais etanol (40 ml), e a mistura foi refluxada por 1,5 h e agitada a 50 °C por 14 h. Adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml)
 20 e etanol (10 ml) à mistura da reação, e a mistura resultante foi refluxada por 5 h. Depois de resfriar, o solvente foi diminuído até a metade do volume por concentração sob pressão reduzida. Adicionou-se tolueno e uma solução aquosa

1 N de hidróxido de sódio (15 ml) à mistura da reação concentrada. A extração foi conduzida com acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre

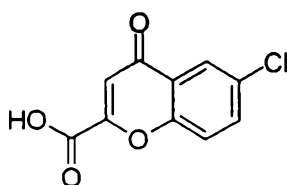
5 sulfato de sódio anidro. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, e purificar o resíduo por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 7:1), os sólidos resultantes foram lavados com hexano, para obter o composto do título (1,20 g).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,47 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,12 (1H, s), 7,58 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J=9,0, 2,7 Hz), 8,16 (1H, d, J=2,7 Hz).

MS (ESI) m/z: 293 (M+MeCN+H)⁺.

Exemplo Referencial 415

15 ácido 6-cloro-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico:



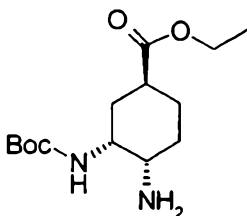
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 414, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 359.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,12 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,8, 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J=2,7 Hz).

MS (FAB) m/z: 225 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 416

(1S, 3R, 4S)-4-amino-3-[(t-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-
hexano-carboxilato de etila:

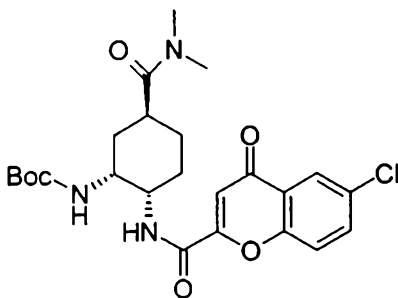


O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 249, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial
 90.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20–1,80 (4H,m), 1,25 (3H,t,J=7,3Hz), 1,46
 (9H,s), 1,85–2,00 (1H,m), 2,10–2,20 (1H,m), 2,30–2,45 (1H,m),
 10 2,90–3,00 (1H,m), 3,84 (1H,br s), 4,12 (2H,q,J=7,3Hz),
 4,75 (1H, br s).

Exemplo Referencial 417

(1R, 2S, 5S)-2-[[(6-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-il)-carbonil]-
amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de
 15 t-butila:



Adicionou-se N,N-dimetil-formamida (0,02 ml) a uma

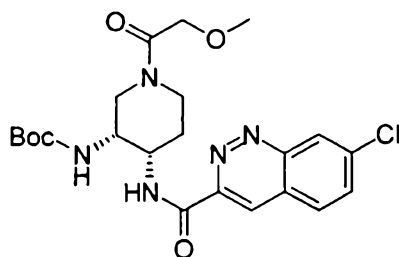
solução do composto obtido no Exemplo Referencial 415 (213 mg) em cloreto de tionila (2,0 ml), e a mistura foi refluxada por 15 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 5 tetraidrofurano (4,0 ml). A esta solução adicionou-se trietil-amina (500 μ l) e o composto obtido no Exemplo Referencial 144 (294 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 min. Adicionou-se acetato de etila e uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, para 10 separar a mistura da reação em duas camadas. Uma camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa satura de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de sódio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado 15 por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 30:1), para obter o composto do título (230 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,33–1,77 (3H,m), 1,50 (9H,s), 1,81–2,34 (3H,m), 2,63–2,80 (1H,m), 2,95 (3H,s), 3,10 (3H,s), 3,90–4,04 (1H,br), 4,18–4,31 (1H,br), 4,93–5,12 (1H,br), 7,13 (1H,s), 7,55 20 (1H,d,J=8,8Hz), 7,66 (1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 8,14 (1H,d,J=2,4Hz), 8,77–8,92 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 492 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 418

25 (3R,4S)-4-{[(7-cloro-cinolin-3-il)-carbonil]-amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il-carbamato de t-butila:



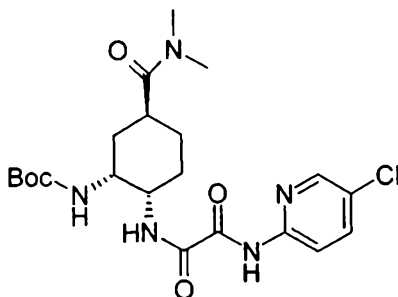
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 220 e o sal de lítio de um ácido carboxílico obtido hidrolisando o éster descrito no Exemplo Referencial 297, de uma maneira similar àquela do

5 processo descrito no Exemplo Referencial 214.
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (9H, s), 1,65–1,90 (1H, m), 1,90–2,15 (1H, m), 2,80–3,00 (0,6H, m), 3,00–3,15 (0,4H, m), 3,20–3,50 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,80–4,70 (6H, m), 4,87 (0,4H, br s), 5,30 (0,6H, br s), 7,78 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,61 (1H, s),
 10 8,62–8,90 (1H, br), 8,73 (1H, s),

MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 419

(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-
 15 carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido condensando o

composto obtido no Exemplo Referencial 144 com o composto obtido no Exemplo Referencial 266, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 68.

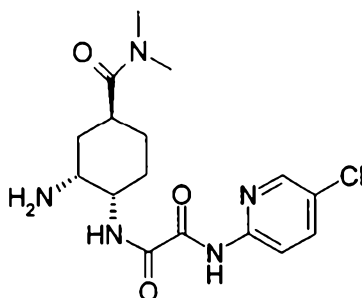
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35-1,65 (1H,m), 1,45 (9H,s), 1,65-1,89
 5 (2H,m), 1,90-2,10 (3H,m), 2,56-2,74 (1H,br), 2,95 (3H,s), 3,06 (3H,s), 3,94-4,01 (1H,m), 4,18-4,27 (1H,m), 4,70-4,90 (0,7H,br), 5,80-6,20 (0,3H,br), 7,68 (1H,dd, J'+8,9,2,6Hz), 7,83 (1H,br s), 8,14 (1H,brd, J=7,8Hz), 8,30 (1H,s), 9,72 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

10

Exemplo Referencial 420

cloridrato de N¹-{(1S,2R,4S)-2-amino-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-N²-(5-cloro-piridin-2-il)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido a partir do
 15 composto obtido no Exemplo Referencial 419, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 69.

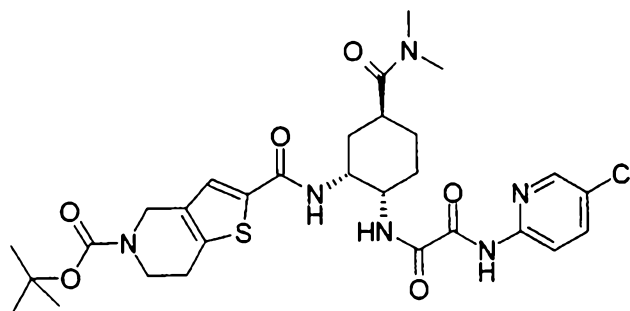
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38-1,51 (1H,m), 1,65-1,85 (3H,m), 1,96-
 2,10 (2H, m), 2,81 (3H,s), 3,07 (3H,s), 3,23-3,33 (1H,m), 3,74
 20 (1H,br s), 3,84-3,92 (1H,m), 8,02 (1H,dd, J=9,0, 2,5Hz), 8,07 (1H,d, J=9,0Hz), 8,34 (3H,br s), 8,46 (1H,d, J=2,5Hz), 8,96 (1H,

d, J=6, 6Hz), 10,34 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 368 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 421

2-[(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-amino)-carbonil]-6,7-diidrotieno[3,2-c]-piridino-5(4H)-
 5 carboxilato de t-butila:



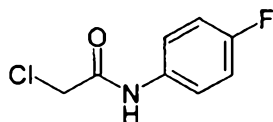
O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 420 com o ácido 5-(t-butóxi-carbonil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]-piridino-2-carboxílico (documento nº WO 94/21599).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 1,73-1,95 (3H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 2,82 (3H, br s), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,60-3,80 (2H, m), 3,96-4,08 (1H, m), 4,44 (2H, br s), 4,66 (1H, br s), 6,74 (1H, br s), 7,20-7,32 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 8,13 (1H, d, J=9,0Hz), 8,13-8,25 (1H, m), 8,28 (1H, d, J=2,4Hz), 9,75 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 633 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 422

20 2-cloro-N-(4-flúor-fenil)-acetamida:

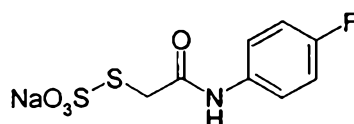


O composto do título foi obtido a partir de p-flúor-anilina, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 350.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,19 (2H, s), 7,05 (2H, t, J=8,6 Hz), 7,51 (2H, dd, J=9,1, 4,7 Hz), 8,19 (1H, br s).

Exemplo Referencial 423

S-[2-(4-flúor-anilino)-2-oxoetil]-tiossulfato de sódio:



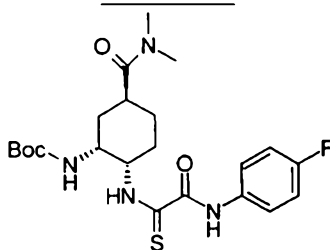
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 422, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 351.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,72 (2H, s), 7,14 (2H, t, J=9,0 Hz), 7,56 (2H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 10,21 (1H, s).

Exemplo Referencial 424

(1R,2S,5S)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[2-(4-flúor-anilino)-2-oxoetanotioil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato de t-

butila:



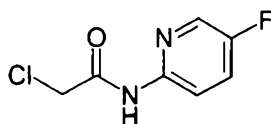
O composto obtido no Exemplo Referencial 144 (1,1 g) e o composto obtido no Exemplo Referencial 423 (1,2 g) foram dissolvidos em N-metil-morfolina (20 ml), e a temperatura do banho foi aumentada da temperatura ambiente até 140 °C por 15 min, aquecendo e agitando a mistura por 15 min na mesma temperatura. Depois de deixar resfriar, adicionou-se gelo/água à mistura da reação, para coletar os insolúveis por filtração. Este produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 200:1 → 197:3), para obter o composto do título (1,43 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,70–2,10 (5H, m), 2,10–2,30 (1H, m), 2,60–2,80 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,30–4,50 (2H, m), 4,65–4,85 (1H, m), 7,06 (2H, t, J=8,5 Hz), 7,50–7,70 (2H, m), 9,75–9,95 (1H, m), 10,13 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 467 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 425

cloridrato de 2-cloro-N-(5-flúor-piridin-2-il)-acetamida:



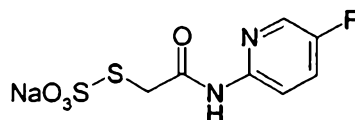
O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-5-flúor-piridina, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 352.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,35 (2H, s), 7,74–7,82 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J=9,0, 4,2 Hz), 8,36 (1H, d, J=2,9 Hz), 10,94 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 188 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 426

S-{2-[(5-flúor-piridin-2-il)-amino]-2-oxoetil}-tiosulfato
de sódio:



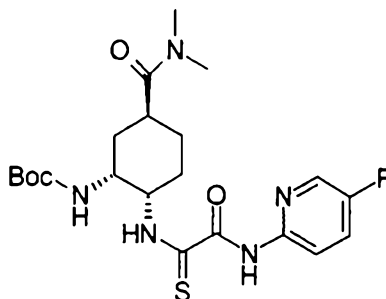
O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 425, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial
 353.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,75 (2H, s), 7,67–7,77 (1H, m), 8,07 (1H, dd,
 J=9,2,4,2 Hz), 8,28 (1H, d, J=2,9 Hz), 10,48 (1H, s).

10

Exemplo Referencial 427

(1R,2S,5S)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-({2-[(5-flúor-
piridin-2-il)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-ciclo-hexil-
carbamato de t-butila:



Uma solução do composto obtido no Exemplo
 15 Referencial 144 (1,20 g) em piridina (70 ml) foi aquecida até
 120 °C, e adicionou-se o composto obtido no Exemplo
 Referencial 426 (2,42 g). Depois de agitar a mistura por 30

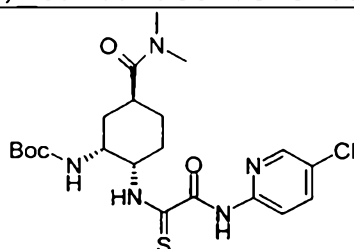
min, a mistura da reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se cloreto de metileno (100 ml), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 ml) e água (50 ml) ao resíduo resultante, para conduzir separação de líquidos. Uma camada aquosa foi então extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:tetraidrofurano 1:1). Depois disso, os sólidos foram transformados em lama em éter isopropílico (40 ml) por 1 h, coletados por filtração e secados, para obter o composto do título (920 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47(9H,s), 1,70-2,10(5H,m), 2,27(1H,br s), 2,70(1H,br s), 2,96(3H,s), 3,08(3H,s), 4,34-4,44(2H,m), 4,77(1H,br s), 7,44-7,51(1H,m), 8,18-8,27(2H,m), 9,90(1H,br s), 10,57(1H,s).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 428

(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoetanotioil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclohexil}-carbamato de t-butila:



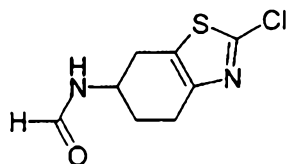
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 353, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 247.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43(9H,s), 1,65-2,35(6H,m), 2,70(1H,br s), 2,95(3H,s), 3,09(3H,s), 4,30-4,60(2H,m), 4,87(1/2H,br s), 6,92(1/2H,br s), 7,69(1H,dd,J=8,9, 2,6Hz), 7,95-8,20(1H,br), 8,29(1H,s), 9,67(1/2H,br s), 9,93(1/2H,br s), 10,54(1H, br s).

10

Exemplo Referencial 429

2-cloro-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazol-6-il-formamida:



15

20

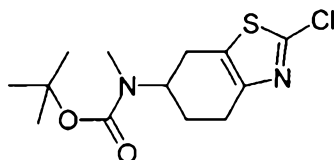
Adicionou-se acetato de amônio (18,58 g) e cianoboro-hidreto de sódio (10,68 g) a uma solução de 2-cloro-5-oxo-4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazol (Helv. Cim. Acta 77:1256, 1994) (4,53 g) em metanol (200 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo. Depois de 19 h, adicionou-se ácido clorídrico para decompor o excesso de reagentes, antes de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida. Depois disso, o resíduo foi alcalinizado com uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio, e adicionou-se cloreto de metileno, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi submetido a uma cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1), e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um óleo amarelo-pálido (2,42 g). Este óleo foi dissolvido em cloreto de metileno (100 ml), e adicionou-se ácido fórmico (530 µl), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (3,68 g), 1-hidróxi-benzotriazol (2,60 g) e N-metil-morfolina (3,88 g), agitando a mistura à temperatura ambiente. Depois de 20 h, adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1), para obter o composto do título (2,21 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,93–2,11 (2H,m), 2,63–2,69 (1H,m), 2,83–2,89 (2H,m), 3,13 (1H,dd, J=16,2, 4,4Hz), 4,46–4,48 (1H,m), 5,76 (1H,br s), 8,17 (1H,s).

Exemplo Referencial 430

N-(2-cloro-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazol-6-il)-N-metil-carbamato de t-butila:



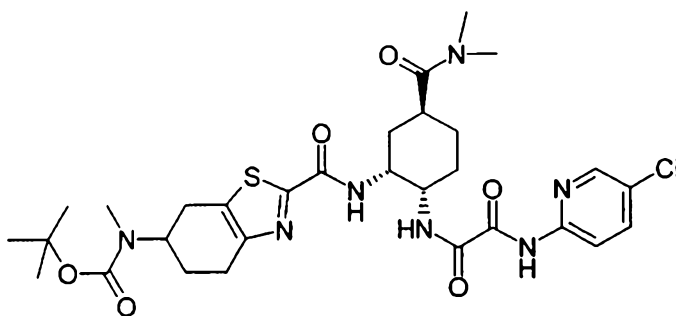
Uma solução 1 M do complexo borano/tetraidrofurano (14,6 ml) foi adicionada a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 429 (2,11 g) em tetraidrofurano (50 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo. Depois de 15 h, 5 adicionou-se mais uma quantidade da solução 1 M (6,0 ml) do complexo borano/tetraidrofurano em tetraidrofurano, aquecendo a mistura sob refluxo. Depois de 4 h, adicionou-se etanol (10 ml) e ácido clorídrico 1 N (15 ml), aquecendo a mistura sob refluxo. Depois de 3 h, a mistura da reação 10 foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido 15 em cloreto de metileno (50 ml), e adicionou-se trietil-amina (1,28 g) e dicarbonato de di-t-butila (2,21 g), agitando a mistura à temperatura ambiente. Depois de 30 min, adicionou-se cloreto de metileno e ácido clorídrico 1 N, 20 para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila 2:1), para 25 obter o composto do título (2,26 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,47 (9H, s), 1,96–1,98 (2H, m), 2,80–2,96 (7H, m), 4,40–4,50 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 303 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 431

N-(2-[(1R,2S,5S)-2-[(2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-amino)-carbonil]-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazol-6-il)-N-carbamato de t-butila:



Depois de resfriar uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 430 (1,0 g) em dietil-éter (10 ml) e tetraidrofurano (5 ml) até -78 °C, adicionou-se uma solução 1,6 N de t-butil-lítio em pentano (3,1 ml), e a mistura foi agitada por 20 min. Introduziu-se então dióxido de carbono por 20 min. A mistura da reação foi aquecida até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida, dando 6-[(t-butóxi-carbonil)-(metil)-amino]-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazol-2-carboxilato de lítio.

O sal de lítio (350,2 mg) do ácido carboxílico obtido pela reação supradescrita, cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (287,6 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (202,7 mg) e N-metil-morfolina (0,319 ml) foram adicionados a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 420 (490,5 mg) em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por

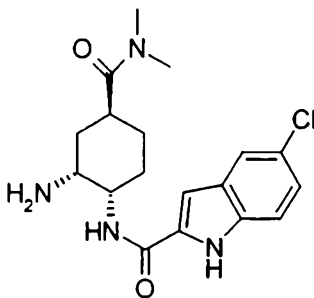
4 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se água e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi então lavada sucessivamente com uma
 5 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 40:1 → 20:1),
 10 para obter o composto do título (323,9 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,48, 1,49 (total 9H, cada s), 1,60–1,92 (4H, m), 1,95–2,20 (6H, m), 2,78–3,10 (3H, m), 2,83 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,06, 3,07 (total 3H, cada s), 4,05–4,15 (1H, m), 4,20–4,60 (1H, m), 4,63–4,73 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,68 (1H, dt, J=8,8, 2,6 Hz), 7,95–8,10 (1H, m), 8,13–8,22 (1H, m), 8,30–8,35 (1H, m), 9,72 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 662 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 432

20 cloridrato de N-{(1S,2R,4S)-2-amino-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-cloro-indol-2-carboxamida:



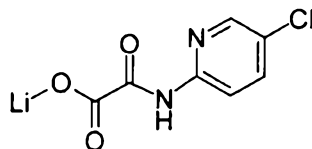
O composto do título foi obtido desprotegendo o

composto obtido no Exemplo Referencial 310, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43-1,56 (0,5H,m), 1,72-1,97 (4,5H,m),
 5 2,82 (3H,s), 3,06 (3H,s), 3,11-3,26 (1H,m), 3,75-3,84 (1H,m),
 4,07-4,14 (1H,m), 4,22-4,41 (1H,m), 7,19 (1H,dd,J=2,0, 8,8Hz),
 7,29 (1H,d,J=2,0Hz), 7,45 (1H,d,J=8,8Hz), 7,72 (1H,s), 8,07 (3H,
 br), 8,47 (1H,m), 11,85 (1H,br).

Exemplo Referencial 433

10 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de lítio:



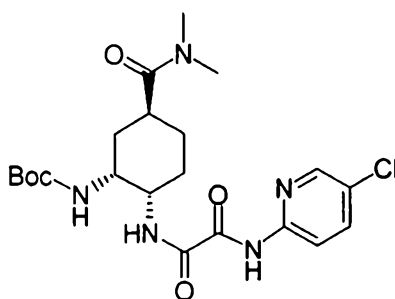
Adicionou-se cloro-oxoacetato de metila (78,7 ml) em gotas a uma suspensão de 20amino-5-cloro-piridina (100 g) e bicarbonato de sódio (78,4 g) em tetraidrofurano (2.000 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h.
 15 Depois de adicionar a mistura da reação a uma mistura de dietil-éter (2.000 ml), cloreto de amônio (62,4 g) e água (1.000 ml), a separação de líquidos foi realizada. A camada aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato
 20 de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de metila (162 g). Adicionou-se água (450 ml) e hidróxido de lítio (18,2 g) a uma solução deste

éster (160 g) em tetraidrofurano (1.800 ml). Depois de agitar a mistura à temperatura ambiente por 2 h, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se hexano (3.000 ml) ao resíduo resultante, agitando a mistura por 3 h. Os sólidos foram coletados por filtração e secados. Adicionou-se acetonitrila (1.000 ml) aos sólidos, e a mistura foi agitada por 1 h. Os sólidos formados foram coletados por filtração, lavados com dietil-éter (500 ml) e depois secados, para obter o composto do título (158 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 7,92 (1H, dd, J=9,1,2,7Hz), 8,13 (1H, dd, J=9,1, 0,5Hz), 8,36 (1H, dd, J=2,7, 0,5Hz), 10,19 (1H, s).

Exemplo Referencial 434

(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 144 e do composto obtido no Exemplo Referencial 433, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 91.

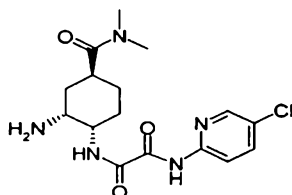
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25-1,55 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-2,15

(5H,m), 2,56–2,74 (1H,br), 2,95 (3H,s), 3,06 (3H,s), 3,90–4,01 (1H,m), 4,18–4,27 (1H,rfl), 4,70–4,85 (0,7H,br), 5,70–6,00 (0,3H,br), 7,70 (1H,dd, J=8,8,2,4Hz), 7,75–8,00 (1H,br), 8,16 (1H,brd, J=8,8Hz), 8,30 (1H,d, J=2,4Hz), 9,73 (1H,s).

5 MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Exemplo Referencial 435

cloridrato de N¹-{(1S,2R,4S)-2-amino-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-N²-(5-cloro-piridin-2-il)-etanodiamida:

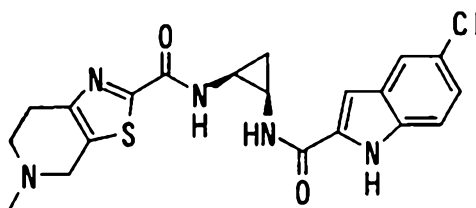


10 O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 434, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38–1,51 (1H,m), 1,65–1,85 (3H,m), 1,92–2,09 (2H,m), 2,80 (3H,s), 3,06 (3H,s), 3,20–3,32 (1H,m), 3,55–4,40 (2H,br), 8,02 (1H,dd, J=9,1, 2,5Hz), 8,07 (1H,d, J=9,1Hz), 8,15–8,40 (3H,br), 8,45 (1H,d, J=2,5Hz), 8,96 (1H,d, J=6,6Hz), 10,33 (1H,s).

Exemplo 1

20 cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-propil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (71 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (100 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 59 (108 mg) e do composto obtido no Exemplo Referencial 10 (124 mg) em N,N-dimetil-formamida (3 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 8 dias. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, usando uma bomba a vácuo, adicionou-se água (50 ml) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) ao resíduo, para conduzir a extração com cloreto de metileno. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 10:1). Depois de adicionar ácido clorídrico 1 N, cloreto de metileno e metanol à substância amorfa assim obtida, a mistura foi concentrada para obter o composto do título (72 mg).

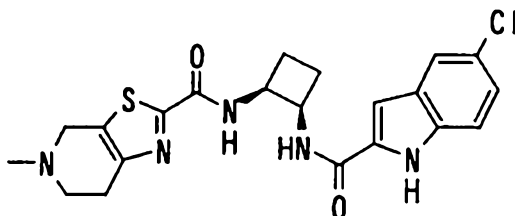
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15–1,35 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,95–3,25 (4H, m), 3,35–3,75 (2H, m), 4,32–4,45 (1H, m), 4,68 (1H, br, J=15,4 Hz), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J=8,6, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 8,50 (1H, br, J=11,0 Hz), 8,56 (1H, br, s), 11,56 (1H, br, J=19,3 Hz), 11,86 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 430 (M+H)⁺.

Exemplo 2

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-butil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

5



O composto obtido no Exemplo Referencial 10 (136 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (255 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (90 mg) foram adicionados a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 60 (117 mg) em N,N-dimetil-formamida (5 ml), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, usando uma bomba a vácuo, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 7:93). Depois disso, adicionou-se acetato de etila e uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol ao composto assim obtido, para

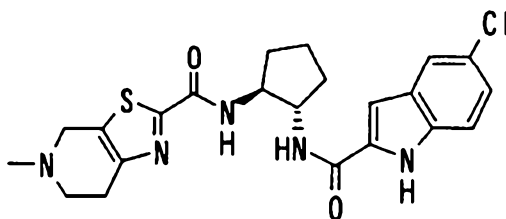
acidificá-lo, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se novamente acetato de etila, e o precipitado formado foi coletado por filtração e secado, para obter o composto do título (56 mg).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,00–2,35 (4H,m), 2,88 (3H,m), 3,10 (2H,br,s), 3,20–3,75 (3H,m), 4,20–4,85 (3H,m), 7,09 (1H,s), 7,16 (1H,d,J=8,8Hz), 7,38 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,s), 8,63 (1H,d,J=8,3Hz), 8,85 (1H,d,J=8,6Hz), 10,85–11,20 (1H,br), 11,81 (1H,s).

10 MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺.

Exemplo 3

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-pentil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



15 Adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (80 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (98 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (23 mg) e trietil-amina (141 µl) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 62 (120 mg) em N,N-dimetil-

20 formamida (5 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao

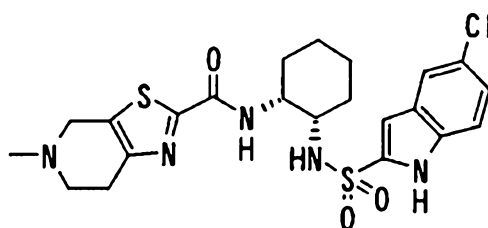
resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob
 5 pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 93:7). Depois disso, adicionou-se acetato de cloreto de metileno (5 ml) e uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol (282 µl) ao sólido amarelo-pálido assim
 10 obtido, adicionou-se acetato de etila, e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (109 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,64–1,74 (4H, m), 1,98–2,02 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,14 (2H, br, s), 3,47–3,65 (2H, m), 4,29–4,63 (4H, m),
 15 7,10 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,49 (1H, br, s), 11,76 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 458 (M+H)⁺.

Exemplo 4

20 cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 67 (400 mg) foi colocado em suspensão em cloreto de metileno (10 ml), adicionou-se tiretil-amina (0,514 ml) e cloreto de (5-cloro-1-fenil-sulfonil-indol)-2-sulfonila (pedido de patente japonesa publicado nº 2000-119253) (319 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 min. Depois de adicionar água à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa amarelo-pálida. Esta substância foi dissolvida em tetraidrofurano (3 ml), e adicionou-se metanol (2 ml) e uma solução aquosa 1 N (1,5 ml) de hidróxido de sódio, aquecendo a mistura sob refluxo por 2 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e ácido clorídrico 1 N ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. Depois disso, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3). Adicionou-se ácido clorídrico 1 N (1 ml) ao produto resultante, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (108 mg).

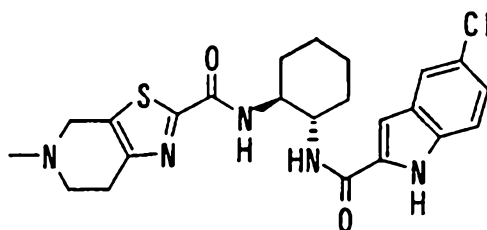
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,20-1,78 (8H,m), 2,94 (3H,s), 3,13 (2H,br,s), 3,22-3,40 (1H,m), 3,44-3,70 (3H,m), 3,83-3,95 (1H,m),

4,20-4,70 (1H,m), 6,78 (1H,s), 7,18-7,30 (2H,m), 7,44 (1H,s),
7,69 (1H,br,s), 8,09 (1H,br,s), 11,92 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 508 (M+H)⁺.

Exemplo 5

5 cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico
(109 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (9 mg),
10 cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida
(321 mg), e trietil-amina (0,232 ml) a uma solução do
composto obtido no Exemplo Referencial 65 (300 mg) em N,N-
dimetil-formamida (20 ml), e a mistura foi agitada por toda
a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi
15 concentrada sob pressão reduzida, usando uma bomba a vácuo,
e adicionou-se cloreto de metileno e água, para conduzir
separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi
secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi
removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
20 foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
(cloreto de metileno:metanol 25:1), para obter uma
substância espumosa incolor. Esta substância foi colocada

em suspensão em ácido clorídrico 1 N (1 ml), e a suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (203 mg).

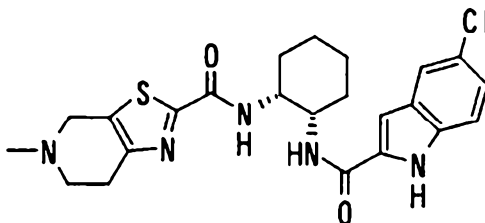
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,40 (2H,m), 1,46-1,81 (4H,m), 1,88-1,98 (2H,m), 2,89 (3H,s), 3,00-3,76 (5H,m), 3,86-3,97 (1H,m), 4,00-4,10 (1H,m), 4,25-4,72 (1H,m), 7,03 (1H,s), 7,12 (1H,dd, J=8,5,1,2Hz), 7,38 (1H,d, J=8,5Hz), 7,64 (1H,s), 8,28 (1H,d, J=8,5Hz), 8,54 (1H,d, J=8,5Hz), 11,70 (1H,s)

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)⁺.

10

Exemplo 6

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 67 e ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 5.

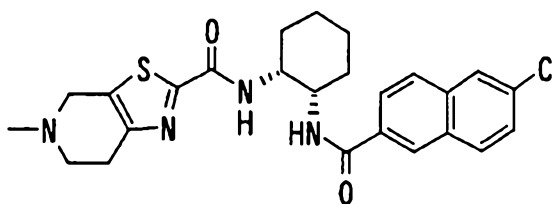
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,70 (6H,m), 1,80-2,06 (2H,m), 2,89 (3H,s), 3,00-3,27 (2H,m), 3,35-3,51 (1H,m), 3,57-3,82 (1H,m), 4,15-4,30 (2H,m), 4,32-4,48 (1H,m), 4,60-4,74 (1H,m), 7,15 (1H,s), 7,17 (1H,dd, J=8,8,2,0Hz), 7,41 (1H,d, J=8,6Hz), 7,70 (1H,d, J=2,0Hz), 8,14 (1H,br,s), 8,36-8,48 (1H,m), 11,51 (1H,br,

s), 11,86 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472 (N+H)⁺.

Exemplo 7

cloridrato de N-{(1R*,2S*)-2-[(6-cloro-2-naftoil)-amino]-
5 ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida:



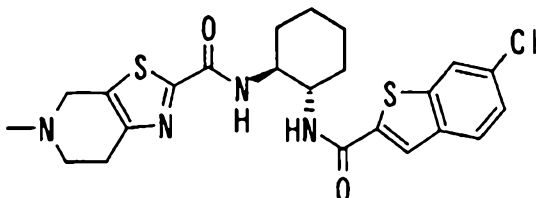
O composto do título (186 mg) foi obtido dissolvendo o composto obtido no Exemplo Referencial 67, ácido 6-cloro-naftaleno-2-carboxílico (*Eur. J. Chem. Chim.*
10 *Ther.* 19:205-214, 1984) (148 mg), trietil-amina (0,298 ml) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (11 mg) em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e fazendo com que o cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (412 mg) reaja de uma maneira similar àquela do Exemplo 5.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,56 (2H, m), 1,57-1,77 (4H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,13 (2H, br, s), 3,28-3,74 (2H, m), 4,26 (2H, br, s), 4,30-4,74 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,98 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,03-8,11 (2H, m), 8,25-8,58 (3H, m), 11,52 (1H, br, s).

20 MS (FAB) m/z: 483 (M+H)⁺.

Exemplo 8

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-([(6-cloro-1-benzotiofen-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



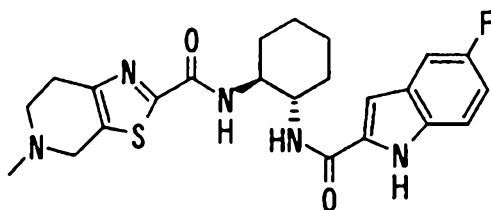
5 O composto do título (239 mg) foi obtido dissolvendo o composto obtido no Exemplo Referencial 65 (255 mg), o ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (pedido de patente japonesa publicado nº 2000-119253) (141 mg), trietil-amina (0,276 ml) e 1-hidróxi-benzotriazol
 10 monoidratado (10 mg) em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e fazendo com que o cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (382 mg) reaja de uma maneira similar àquela do Exemplo 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20-1,98(8H,m), 2,88(3H,s), 3,00- 3,72
 15 (4H,m), 3,84-4,09(2H,m), 4,20-4,75(2H,m), 7,41(1H,dd,J=8,6, 1,7Hz), 7,91(1H,d,J=8,6Hz), 7,99(1H,s), 8,12(1H,s), 8,54- 8,67(2H,m), 11,53(1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 489(M+H)⁺.

Exemplo 9

20 cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-([(5-flúor-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



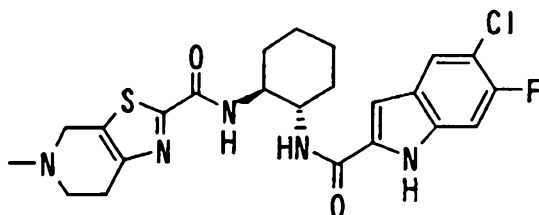
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 65 e do ácido 5-flúor-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 5.

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20–1,38 (2H,m), 1,40–1,57 (1H,m), 1,54–1,68 (1H,m), 1,71 (2H,d,J=7,3Hz), 1,88 (2H,d,J=12,0Hz), 2,86 (3H,s), 2,95–3,24 (2H,m), 3,40 (1H,br,s), 3,63 (1H,br,s), 3,90 (1H,br,s), 3,97–4,10 (1H,m), 4,20–4,44 (1H,m), 4,53–4,70 (1H,m), 6,98 (1H,dd,J=9,2,2,3Hz), 7,01 (1H,s), 7,31–7,39 (2H,m),
 10 8,26 (1H,d,J=8,6Hz), 8,59 (1H,d,J=8,4Hz), 11,21 (1/2H,br,s), 11,42 (1/2H,br,s), 11,60 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 456 (M+H)⁺.

Exemplo 10

- 15 cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-([(5-cloro-6-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do

composto obtido no Exemplo Referencial 65 e do composto obtido no Exemplo Referencial 23, de uma maneira similar àquela do Exemplo 5.

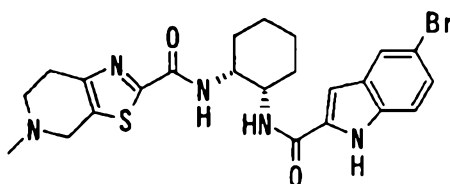
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20-1,40 (2H,m), 1,40-1,80 (4H,m), 1,80-2,00 (2H,m), 2,87 (3H,s), 3,01 (2H,br,s), 3,30-3,80 (2H,m), 3,81-3,97 (2H,m), 4,20-4,80 (2H,m), 7,06 (1H,s), 7,28 (1H,d,J=10,0 Hz), 7,86 (1H,d,J=7,3Hz), 8,32 (1H,d,J=8,5Hz), 8,59 (1H,d,J=8,5Hz), 11,77 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 490 (M+H)⁺.

10

Exemplo 11

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-bromo-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



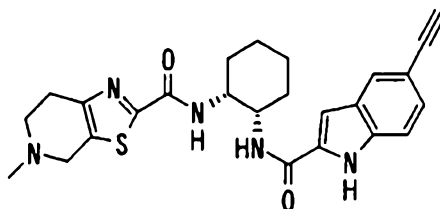
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 67 e do ácido 5-bromo-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43 (2H,br,s), 1,61 (4H,br,s), 1,80-2,10 (2H,m), 2,88 (3H,s), 3,00-3,26 (2H,m), 3,40 (1H,br,s), 3,65 (1H,br,s), 4,22 (1H,br,s), 4,26 (1H,br,s), 4,41 (1H,br,s), 4,67 (1H,d,J=15,6Hz), 7,14 (1H,s), 7,28 (1H,d,J=8,7Hz), 7,37 (1H,d,J=8,7Hz), 7,84 (1H,s), 8,13 (1H,br,s), 8,33-8,52 (1H,m), 11,51 (1H,br,s), 11,86 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 515 (M⁺).

Exemplo 12

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-{[(5-etinil-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
5 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

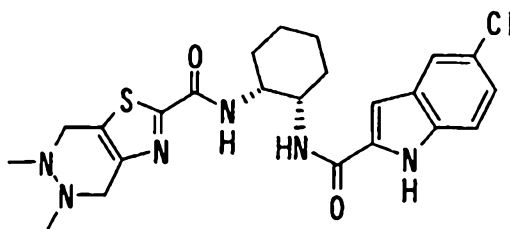


Adicionou-se trietil-amina (6 ml), N,N-dimetil-formamida (5 ml), trimetil-silil-acetileno (0,250 ml) e acetato de paládio (20 mg) a uma solução (2 ml) do composto obtido no Exemplo 11 (300 mg) em tetraidrofurano e
10 trifenilfosfina (70 mg) à temperatura ambiente. Depois de agitar a 90 °C por 2 h, a mistura da reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, e adicionou-se cloreto de metileno (20 ml) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 ml), para conduzir a separação de
15 líquidos. A camada orgânica foi extraída com cloreto de metileno (3 x 10 ml), as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por
20 cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de metileno:acetona:metanol 10:10:1), para obter sólidos incolores. Este produto foi dissolvido em metanol

(6 ml), adicionou-se carbonato de potássio (120 mg), e a mistura foi agitada por 1 h. Adicionou-se cloreto de metileno (20 ml) e água (20 ml) à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada aquosa resultante
 5 foi extraída com cloreto de metileno (2 x 15 ml), as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de
 10 metileno:acetona:metanol 10:10:1), e dissolvido em água/metanol/cloreto de metileno. A solução resultante foi então concentrada, para obter o composto do título (72 mg).
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50–2,25 (8H, m), 2,53 (3H, s), 2,85 (2H, br, s), 2,93 (2H, br, s), 3,01 (1H, s), 3,74 (1H, d, J=14, 1Hz), 3,77 (1H, d, J=14, 1Hz), 4,21 (1H, br, s), 4,45 (1H, br, s), 6,91 (1H, s), 7,25–
 15 7,42 (2H, m), 7,61 (1H, br, s), 7,80–7,97 (2H, m), 9,72 (1H, s).
 MS (FAB) m/z: 462 (M+H)⁺.

Exemplo 13

20 cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[4,5-d]-piridazino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do

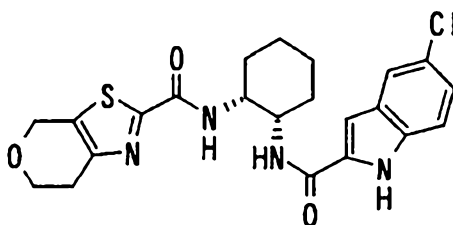
composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 51, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,50 (2H,m), 1,50-1,75 (4H,m), 1,80-2,10 (2H,m), 2,70 (3H,br,s), 2,79 (3H,br,s), 4,10-4,70 (6H,m), 7,10-7,27 (2H,m), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,s), 8,12 (1H,d,J=6,8Hz), 8,47 (1H,d,J=7,6Hz), 11,85 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 487 (M+H)⁺.

Exemplo 14

10 N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-6,7-diidrotiazolo-4H-pirano[4,3-d]-tiazol-2-carboxamida:



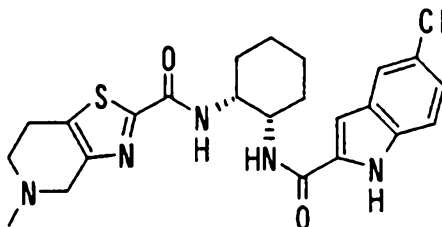
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 26, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,36-1,72 (6H,m), 1,90-2,10 (2H,m), 2,80-2,87 (2H,m), 3,93 (2H,t,J=5,CHz), 4,20-4,32 (2H,m), 4,81 (2H,s), 7,12 (1H,s), 7,15 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,67 (1H,d,J=1,7Hz), 8,11 (1H,d,J=6,6Hz), 8,36 (1H,d,J=8,3Hz), 11,78 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 459 (M+H)⁺.

Exemplo 15

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[4,5-c]-piridino-2-carboxamida:



5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 29, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

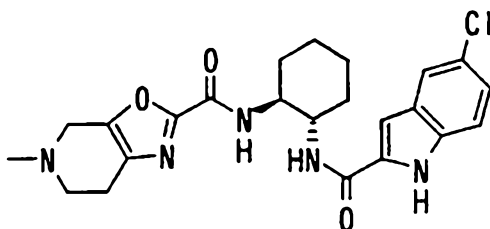
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32-1,74 (6H,m), 1,82-2,10 (2H,m), 2,92
 10 (3H,s), 3,12-3,50 (3H,m), 3,69 (1H,br,s), 4,13-4,39 (3H,m), 4,51 (1H,br,s), 7,10-7,19 (2H,m), 7,41 (1H,d,J=8,6Hz), 7,68 (1H,s), 8,10 (1H,br,s), 8,40 (1H,br,s), 11,41 (1H,br,s), 11,87 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)⁺.

15

Exemplo 16

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[4,5-c]-piridino-2-carboxamida:



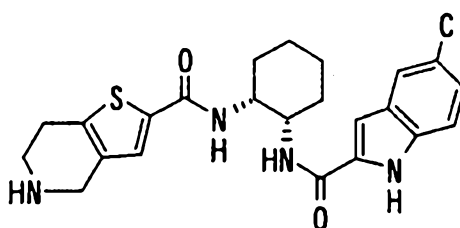
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 69 e do composto obtido no Exemplo Referencial 21, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,23-1,39 (2H,m), 1,40-1,81 (4H,m), 1,82-1,98 (2H,m), 2,60-3,00 (5H,m), 3,20-3,70 (2H,m), 3,87-3,96 (1H,m), 3,98-4,10 (1H,m), 4,12-4,70 (2H,m), 7,04 (1H,d,J=1,5Hz), 7,12 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,38 (1H,d,J=8,8Hz), 7,65 (1H,d,J=2,0Hz), 8,33 (1H,d,J=8,6Hz), 8,72 (1H,d,J=8,CHz), 11,61 (1H,br,s), 11,72 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 456 (M+H)⁺.

Exemplo 17

15 cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 71 com ácido 5-t-butóxi-carbonil-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]-piridino-2-carboxílico (documento nº WO 94/21599), e tratando o produto formado com ácido clorídrico, para desproteger, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

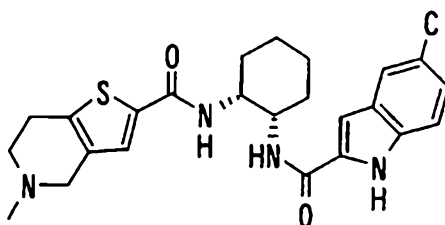
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42 (2H,br,s), 1,56-1,76 (4H,m), 1,98-

2,11 (2H,m), 3,04 (2H,br,s), 3,32-3,45 (2H,m), 4,15 (3H,br,s),
4,26 (1H,br,s), 7,14 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,23 (1H,s), 7,41
(1H,d,J=8,8Hz), 7,62 (1H,s), 7,77 (1H,s), 8,18-8,30 (2H,m),
9,42 (2H,br,s), 11,92 (1H,s).

5 MS (FAB) m/z: 457 (M+H)⁺.

Exemplo 18

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotieno[3,2-c]-piridino-2-carboxamida:



10 O composto obtido no Exemplo 17 (171 mg) foi
colocado em suspensão em cloreto de metileno (10 ml), e
adicionou-se trietil-amina (0,104 ml), agitando a mistura à
temperatura ambiente por 10 min. Depois, adicionou-se ácido
acético (0,059 ml) à mistura da reação, adicionou-se uma
15 solução aquosa de formaldeído a 35% (0,070 ml) e triacetóxi-
boro-hidreto de sódio (118 mg), e a mistura foi agitada à
temperatura ambiente por 30 min. Depois disso, adicionou-se
uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio (3 ml) à
mistura da reação, e adicionou-se água para conduzir
20 separação de líquidos. Depois de secar a camada orgânica
resultante sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi
então removido por destilação sob pressão reduzida, e o

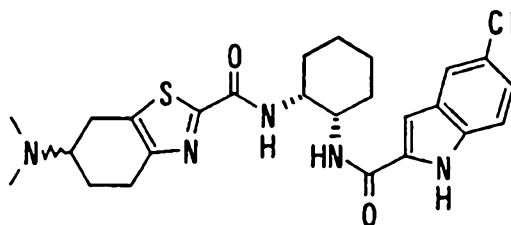
resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 50:3), para obter uma substância espumosa incolor. Esta substância foi colocada em suspensão em ácido clorídrico 1 N, e a suspensão
 5 foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (85 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40 (2H, br, s), 1,50-1,71 (4H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,87 (3H, s), 2,98-3,20 (1H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,54-3,70 (1H, m), 4,05-4,42 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,23 (1H, s),
 10 7,40 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,63 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,17-8,27 (2H, m), 10,83 (1H, br, s), 11,92 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 471 (M+H)⁺.

Exemplo 19

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
 15 carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-6-(dimetil-amino)-4,5,6,7-
tetraibenzotiazol-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 31, de uma maneira similar
 20 àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44 (2H, br, s), 1,52-1,68 (4H, m), 1,87-2,08 (3H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,77 (6H, s), 2,95-

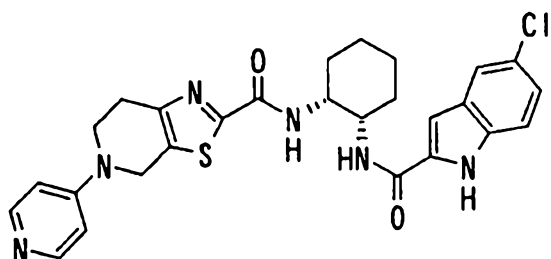
3,17 (2H,m), 3,30-3,70 (2H,m), 4,15-4,30 (2H,m), 7,10-7,20 (2H,m), 7,41 (1H,d,J=8,6Hz), 7,69 (1H,s), 8,11 (1H,d,J=5,1Hz), 8,34 (1H,d,J=8,1Hz), 10,95 (1H,br,s), 11,83 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 500 (M+H)⁺.

5

Exemplo 20

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-hexil)-5-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



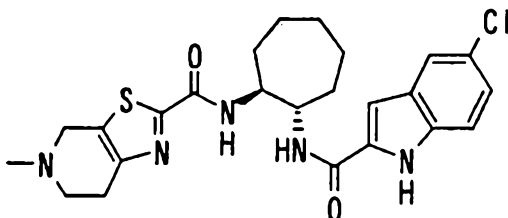
Depois de adicionar n-butil-lítio (solução 1,60 N em hexano, 0,704 ml) em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 24 (204 mg) em tetraidrofurano (3 ml) a -78 °C, a mistura foi agitada a 0 °C por 30 min. Depois de resfriar a mistura da reação até -78 °C novamente, ela foi aquecida até a temperatura ambiente em 20 min, enquanto se borbuhlava dióxido de carbono, e a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O composto obtido no Exemplo Referencial 71 (400 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (254 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (360 mg) e isopropil-amina (0,491 ml) foram adicionados a uma solução do resíduo resultante em N,N-dimetil-formamida (6 ml) à temperatura ambiente. Depois de agitar por 3 dias, a

mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno (30 ml), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 ml) e água (100 ml) ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada
 5 aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno (4 x 15 ml), as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em
 10 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 → 10:1), e dissolvido em ácido clorídrico 1 N/metanol/cloreto de metileno. A solução resultante foi então concentrada, para obter o composto do título (245 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42 (2H, br, s), 1,60 (4H, br, s), 1,84–1,94
 15 (1H, m), 1,94–2,08 (1H, m), 2,97 (2H, br, s), 3,97–4,13 (2H, m), 4,19 (1H, br, s), 4,27 (1H, br, s), 5,03 (2H, s), 7,13 (1H, br, s), 7,16 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,32 (2H, br, s), 7,40 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,15 (1H, br, J=7,3 Hz), 8,31 (2H, d, J=5,9 Hz), 8,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,90 (1H, s), 14,03 (1H, br, s).
 20 MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

Exemplo 21

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
 carbonil]-amino)-ciclo-heptil)-5-metil-4,5,6,7-
 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



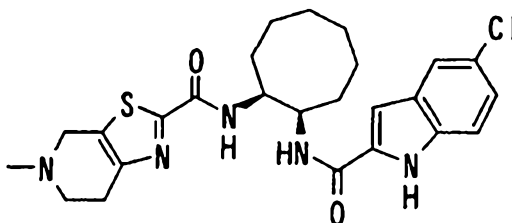
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 74 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,51-1,55 (4H,m), 1,75-1,80 (6H,m), 2,88 (3H,s), 3,12 (1H,br,s), 3,35-3,63 (4H,m), 4,10-4,13 (1H,m), 4,29-4,61 (2H,m), 7,06 (1H,s), 7,14 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,39 (1H,d,J=8,8Hz), 7,67 (1H,d,J=2,0Hz), 8,46 (1H,d,J=8,3Hz), 8,77 (1H,d,J=8,3Hz), 11,21-11,35 (1H,m), 11,71 (1H,s).

10 MS (ESI) m/z: 486 (M+H)⁺.

Exemplo 22

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-octil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 78 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

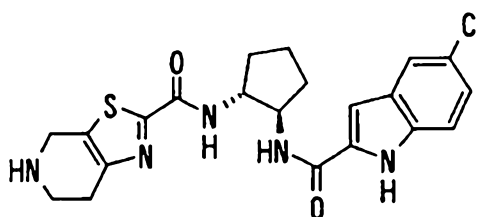
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,61-2,06 (12H,m), 2,90 (3H,s), 3,08-3,17
 20 (2H,m), 3,43-3,45 (1H,br,s), 3,67 (1H,br,s), 4,43 (3H,br,s), 4,67 (1H,br,s), 7,16-7,18 (2H,m), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,s), 8,24 (1H,br,s), 8,58 (1H,d,J=8,3Hz), 11,43, 11,63 (1H,cada

br, s), 11,80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 500 (M+H)⁺.

Exemplo 23

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
5 carbonil]-amino}-ciclo-pentil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-
c]-piridino-2-carboxamida:



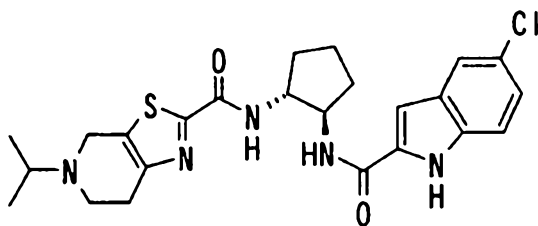
O composto do título foi obtido tratando um produto obtido pela reação do composto obtido no Exemplo Referencial 63 com o composto obtido no Exemplo Referencial 34, com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,82 (4H, m), 1,91–2,15 (2H, m), 3,08 (2H, s), 3,37–3,49 (2H, m), 4,28–4,56 (4H, m), 7,13 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,61 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,88 (1H, d, J=8,3 Hz), 10,05 (2H, br, s), 11,82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺.

Exemplo 24

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-pentil)-5-isopropil-4,5,6,7-
20 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 23 (30 mg) foi colocado em suspensão em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se trietil-amina (260 µl), agitando a mistura à temperatura ambiente por 15 min. Adicionou-se ácido acético (179 µl) e acetona (920 µl) à mistura da reação, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 min. Adicionou-se triacetóxi-boro-hidreto de sódio (796 mg) à mistura da reação, agitando à temperatura ambiente por 5 h. Adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio (10 ml) à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa incolor. Esta substância foi dissolvida em cloreto de metileno, e adicionou-se uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol (1 ml). A solução foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (205 mg).

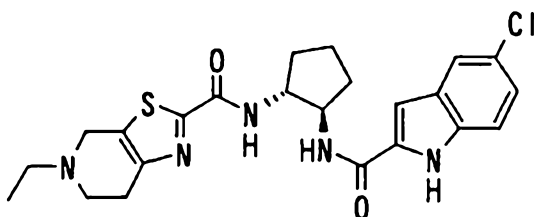
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,27–1,39 (6H,m), 1,58–1,80 (4H,m), 1,95–2,10 (2H,m), 3,00–3,12 (1H,m), 3,25–3,45 (2H,m), 3,59–3,77 (2H,m), 4,25–4,39 (1H,m), 4,40–4,55 (2H,m), 4,57–4,65 (1H,m), 7,10 (1H, s), 7,14 (1H,d,J=8,8Hz), 7,38 (1H,d,J=8,8Hz), 7,68

(1H, s), 8,56 (1H, d, J=8,8Hz), 8,90 (1H, d, J=8,8Hz), 11,39 (1H, br, s), 11,76 (0,5H, s), 11,80 (0,5H, s).

MS (FAB) m/z: 486 (M+H)⁺.

Exemplo 25

5 cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-pentil)-5-etil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 23 (500 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e adicionou-se
10 trietil-amina (576 µl) e iodeto de etila (329 µl), agitando a mistura por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se água para coletar os insolúveis por filtração. Este produto foi purificado por cromatografia de coluna em
15 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa marrom-pálida. Esta substância foi colocada em suspensão em solução 1 N de ácido clorídrico, e suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (180 mg).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32 (3H, t, J=7,1Hz), 1,60–1,80 (4H, m), 1,96–2,10 (2H, m), 3,20–3,39 (5H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,26–4,58 (3H, m), 4,68–4,79 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J=8,8, 2,0

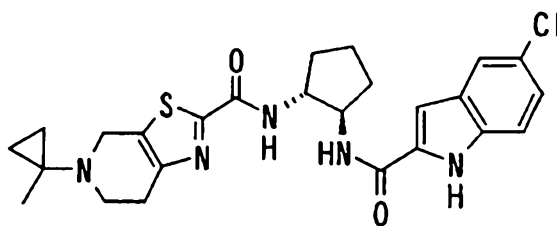
Hz), 7,39 (1H, d, J=8,8Hz), 7,69 (1H, d, J=1,5Hz), 8,55 (1H, d, J=8,5Hz), 8,92 (1H, d, J=8,5Hz), 11,38 (1H, br, s), 11,70–11,80 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)⁺.

5

Exemplo 26

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-pentil)-5-(1-metil-ciclo-propil)-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
 10 composto obtido no Exemplo Referencial 63 e do composto
 obtido no Exemplo Referencial 39, de uma maneira similar
 àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,81 (2H, br, s), 1,20–1,55 (5H, br), 1,55–
 1,80 (4H, m), 1,95–2,12 (2H, m), 3,05–3,40 (2H, br), 3,60–3,80
 15 (2H, br), 4,25–4,80 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=8,8Hz),
 7,39 (1H, d, J=8,8Hz), 7,69 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=8,6Hz), 8,85–
 8,95 (1H, m), 10,60–10,90 (1H, br), 11,73 (1H, br, s).

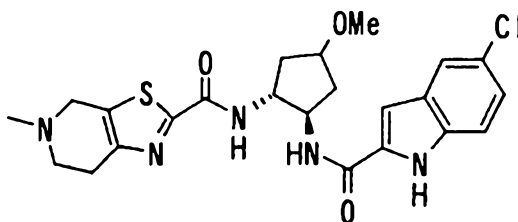
MS (FAB) m/z: 498 (M+H)⁺.

Exemplo 27

20

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-4-metóxi-ciclo-pentil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida

(Estereoisômero A e Estereoisômero B):



Uma mistura dos compostos do título, isto é, o Estereoisômero A e o Estereoisômero B, foi sintetizada condensando o composto (mistura de estereoisômeros da
 5 posição 4) obtido no Exemplo Referencial 82 (268 mg) com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2. Os isômeros foram isolados por cromatografia de coluna em sílica-gel, e depois convertidos nos cloridratos, para obter os compostos do título
 10 [Estereoisômero A (75 mg) e Estereoisômero B (70 mg)].

Estereoisômero A:

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,70–2,15 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,00–3,90 (5H, m), 4,10–4,80 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,56 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,88
 15 (1H, d, J=8,3 Hz), 10,96 (1H, br, s), 11,75 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 488 (M+H)⁺.

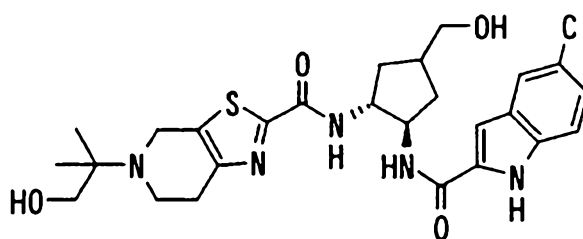
Estereoisômero B:

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–2,10 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,00–3,70 (7
 H, m), 3,70–3,90 (1H, m), 4,20–4,80 (4H, m), 7,05–7,20 (2H, m), 7,38
 20 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,90 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,26 (1H, br, s), 11,74 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 488 (M+H)⁺.

Exemplo 28

cloridrato de N-((1R*,2R*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
 carbonil]-amino]-4-(hidróxi-metil)-ciclo-pentil]-5-(1,1-
 dimetil-2-hidróxi-etil)-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-
 5 piridino-2-carboxamida (Estereoisômero A):



1) Os Estereoisômeros A e B de N-((1R*,2R*)-4-
 [(benzilóxi) -metil] -2- {(5-cloro-indol-2-il) -carbonil}-
 amino)-ciclo-pentil)-5-(2-[[t-butil- (difenil) -silil] oxi]-
 1,1-dimetil-etil)-4,5,6,7-tetraidrothiazolo [5,4-c]-piridino-
 10 2-carboxamida foram obtidos a partir do composto obtido no
 Exemplo Referencial 85 e do composto obtido no Exemplo
 Referencial 42, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

Estereoisômero A:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (9H, s), 1,168, 1,171 (6H, cada s), 1,53-
 15 1,61 (1H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 2,78-2,79 (2H,
 m), 2,87-2,90 (1H, m), 2,96-3,00 (1H, m), 3,37-3,47 (2H, m), 3,58
 (2H, s), 3,96 (1H, q, J=13,1 Hz), 4,41-4,45 (1H, m), 4,51-4,57
 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,8,2,0 Hz), 7,23-
 7,43 (12H, m), 7,52 (1H, d, J=7,6 Hz), 9,37 (1H, br, s).

20 Estereoisômero B:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (9H, s), 1,17 (6H, s), 1,43-1,47 (1H, m),
 1,85-1,88 (1H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 2,58-2,63 (1H, m), 2,78-

2,79 (2H,m), 2,86-2,90 (1H,m), 2,96-3,00 (1H,m), 3,38-3,46 (2H,m), 3,59 (2H,s), 3,95 (1H,q, J=13,3Hz), 4,15-4,20 (1H,m), 4,45-4,56 (3H,m), 6,74 (1H,d, J=2,0Hz), 7,16 (1H,dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,27-7,43 (12H,m), 7,57 (1H,,d, J=2,0Hz), 9,48 (1H,br,s).

5 2) O Estereoisômero A acima (288 mg) foi colocado em suspensão em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se sulfeto de dimetila (1,15 ml) e cloreto de alumínio anidro (350 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio
10 (10 ml) à mistura da reação, e a mistura foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
15 (cloreto de metileno:metanol 9:1), para obter 5-(2-([t-butil-(difenil)-silil]oxi)-1,1-dimetil-etil)-N-[(1R*,2R)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4- (hidróxi-metil)-ciclo-pentil)-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c] -piridino -2-carboxamida (Estereoisômero A) (184 mg).

20 RMN-1H (CDCl₃) δ: 1,04 (9H,s), 1,15 (6H,s), 1,54-1,62 (1H,m), 1,73-1,81 (1H,m), 1,99-2,25 (2H,m), 2,34-2,38 (2H,m), 2,67-2,85 (3H,m), 2,92-2,97 (1H,m), 3,48-3,62 (4H,m), 3,93 (1H,q, J=15,6 Hz), 4,20-4,28 (1H,m), 4,47-4,56 (1H,m), 6,89 (1H,s), 7,11-7,18 (1H,m), 7,24-7,27 (1H,m), 7,32-7,43 (6H,m), 7,54 (1H, d, J=1,7
25 Hz), 7,63 (4H,dd, J=7,8,1,5Hz), 7,90-7,92 (2H,m), 10,13 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 784 (M-s-H)⁺.

3) O Estereoisômero A (180 mg) obtido na etapa (2)

descrita acima foi dissolvido em uma solução 1 N de fluoreto de tetrabutyl-amônio em tetraidrofurano (2 ml), e a solução foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se cloreto de metileno, uma solução aquosa 1 N de

5 hidróxido de sódio e cloreto de sódio à mistura da reação, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em

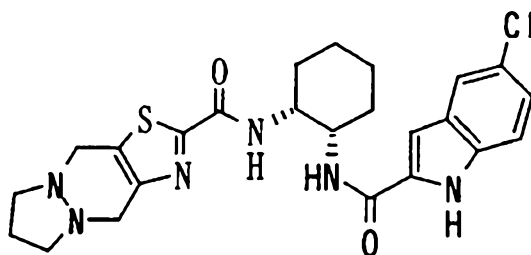
10 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 19:1). O pó assim obtido foi dissolvido em metanol, e adicionou-se uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol (229 μ l), à qual adicionou-se acetato de etila. O solvente foi removido sob pressão reduzida, para obter o composto do título (63 mg).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,33–1,50 (8H,m), 1,70–1,91 (2H,m), 2,07–2,14 (1H,m), 2,23–2,24 (1H,m), 3,04–3,10 (1H,m), 3,27–3,44 (4H, m), 3,57–3,70 (2H,m), 3,92–3,95 (1H,m), 4,29–4,72 (4H,m), 5,81 (1H,br,s), 7,11 (1H,s), 7,15 (1H, dd, J=8,6, 2,0Hz), 7,39 (1H, d, J=8,6Hz), 7,68 (1H,d, J=2,0Hz), 8,53–8,56 (1H,m),

20 8,83 (1H,d, J=8,3Hz), 10,36 (1H,br,s), 11,75,11,77 (1H,cada s). MS (ESI) m/z: 546 (M+H)⁺.

Exemplo 29

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-4,7,8,10-tetraidro-6H-
 25 pirazolo[1,2-a]-tiazolo[4,5-d]-piridazino-2-carboxamida:



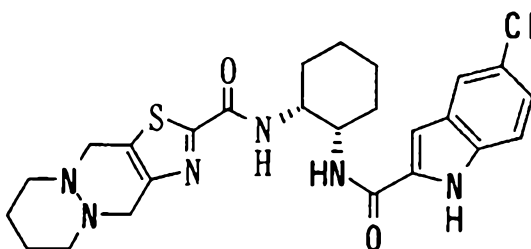
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 44, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,50 (2H,m), 1,61 (4H,br,s), 1,80-2,00 (2H,m), 2,27 (2H,br,s), 2,80-4,80 (10H,m), 7,14 (1H,d,J=1,5 Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,5,2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,5Hz), 7,70 (1H,d,J=2,0Hz), 8,09 (1H,d,J=7,3Hz), 8,44 (1H,br,s), 11,81 (1H,br,s).

10 MS (FAB) m/z: 499 (M+H)⁺.

Exemplo 30

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-4,6,7,8,9,10-
hexaidropiridazino[1,2-a]-tiazolo[4,5-d]-piridazino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do

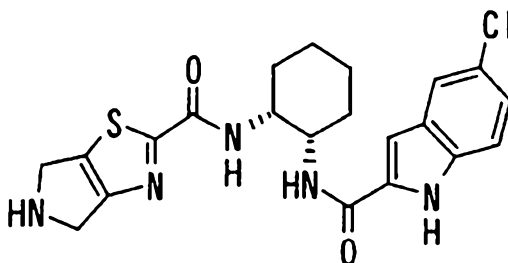
composto obtido no Exemplo Referencial 46 e do composto obtido no Exemplo Referencial 71, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,55 (2H,m), 1,55-2,10 (10H,m), 2,80-4,80 (10H,m), 7,10-7,25 (2H,m), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,72 (1H,d,J=1,7Hz), 8,12 (1H,br,s), 8,41 (1H,br,s), 11,83 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 513 (M+H)⁺.

Exemplo 31

cloridrato de 5-cloro-N-{(1R*,2S*)-2-[(5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il-carbonil)-amino]-ciclo-hexil}-indol-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 33 (171 mg) foi dissolvido em dietil-éter (5 ml) em uma atmosfera de argônio, e a solução foi resfriada até -78 °C, e a esta solução adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,60 N em hexano, 385 µl) em gotas. Depois de agitar a mistura da reação por 10 min a -78 °C, e borbulhar dióxido de carbono dentro da mistura da reação por 20 min, ela foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml). A esta solução adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 71 (184 mg), 1-

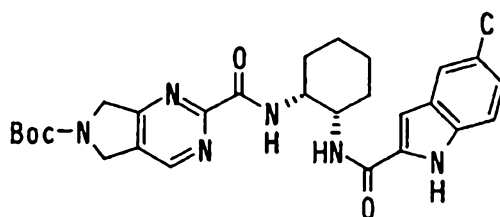
hidróxi-benzotriazol monoidratado (76 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (215 mg). A mistura resultante foi agitada por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada, e adicionou-se cloreto de metileno e
 5 uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
 10 coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 3:97). Depois de adicionar uma solução de ácido clorídrico em etanol (5 ml) ao produto assim obtido, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, e a mistura da reação foi concentrada. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo, para
 15 solidificá-lo. O pó resultante foi coletado por filtração, para obter o composto do título (31 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,35–1,52 (2H,m), 1,55–1,80 (4H,m), 1,82–2,05 (2H,m), 4,22 (1H,br,s), 4,28 (1H,br,s), 4,38 (2H,s), 4,56 (2H,s), 7,14–7,20 (2H,m), 7,42 (1H,d,J=8,6Hz), 7,71 (1H,d,J=1,7
 20 Hz), 8,10 (1H,d,J=7,1Hz), 8,45 (1H,d,J=7,8Hz) 10,10–10,50 (2H,br), 11,83 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺.

Exemplo 32

2-{[((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-5,7-diidro-6H-pirrólo[3,4-d]-
 25 pirimidino-6-carboxilato de t-butila:



Depois de hidrolisar o composto obtido no Exemplo Referencial 50 com hidróxido de lítio, ele foi reagido com o composto obtido no Exemplo Referencial 71, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2, para obter o composto do

5 título.

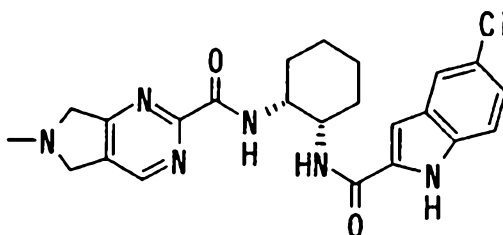
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,54 (9H, s), 1,55–2,30 (8H, m), 4,23 (1H, br, s), 4,53 (1H, br, s), 4,74–4,83 (4H, m), 6,99 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,8, 2,1 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,11 (1H, br, s), 8,48–8,53 (1H, br), 8,70–8,76 (1H, br),

10 9,60–9,70 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

Exemplo 33

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-6-metil-6,7-diidro-5H-
 15 pirrolo[3,4-d]-pirimidino-2-carboxamida:



Adicionou-se ácido trifluór-acético (1 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo 32 (34,0 mg) dissolvido em cloreto de metileno (1 ml) à temperatura

ambiente, e a mistura foi agitada por 1 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (1 ml), e adicionou-se a esta solução trietil-amina (17,6 μ l), ácido acético (7,21 μ l), formalina a 35% (8,13 μ l) e triacetóxi-boro-hidreto de sódio (20,1 mg), à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 1 h. Adicionou-se cloreto de metileno (10 ml) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) à mistura da reação, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 7:93). Adicionou-se uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol, e acetato de etila, ao produto assim obtido, para solidificá-lo, e os sólidos resultantes foram coletados por filtração, para obter o composto do título (8,0 mg).

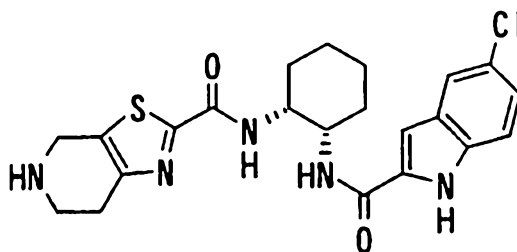
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,40–1,55 (2H,m), 1,55–1,75 (4H,m), 1,80–2,05 (2H,m), 2,98 (3H,br,s), 4,28 (2H,br,s), 4,65 (4H,br,s), 7,14–7,20 (2H,m), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,d,J=2,0Hz), 8,17 (1H,d,J=6,9Hz), 8,65 (1H,d,J=8,3Hz), 8,93 (1H,s), 11,73 (1H,br,s), 11,82 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)⁺.

25

Exemplo 34

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

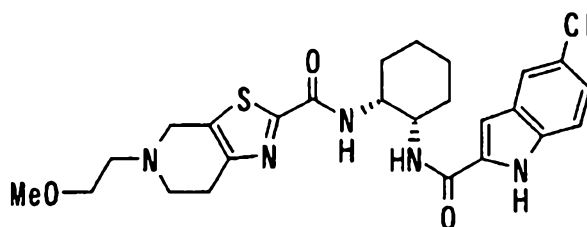


O composto do título foi obtido tratando o produto obtido no Exemplo Referencial 71 e o composto obtido no Exemplo Referencial 34 com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39-1,52 (2H,m), 1,62 (4H,br,s), 1,86-2,09 (2H,m), 3,03 (2H,br,s), 3,40-3,47 (2H,m), 4,17-4,32 (2H,m), 4,44 (2H,s), 7,15 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,6,2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,6Hz), 7,71 (1H,s), 8,10-8,15 (1H,m), 8,40-8,47 (1H,m), 9,69 (2H,br,s), 11,85 (1H,s).
- 10 MS (FAB) m/z: 458 (M+H)⁺.

Exemplo 35

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-(2-metóxi-etil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



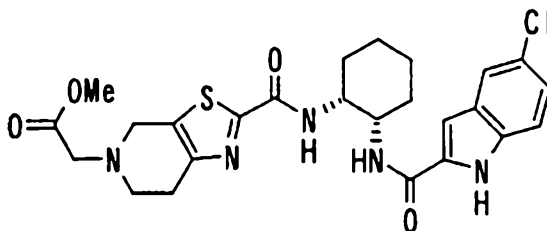
- 15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e de brometo de 2-metóxi-etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 25.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44 (2H, br, s), 1,62 (4H, br, s), 1,85–2,10 (2H, m), 2,76–3,21 (6H, m), 3,28 (3H, s), 3,64 (2H, br, s), 4,00–4,52 (4H, m), 7,14 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,08–8,20 (1H, m), 8,36–8,48 (1H, m), 11,84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)⁺.

Exemplo 36

cloridrato de 2-[2-[[[(1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-hexil)-amino]-carbonil-6,7-diidro-tiazolo[5,4-c]-piridin-5(4H)-il]-acetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e de bromo-acetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 25.

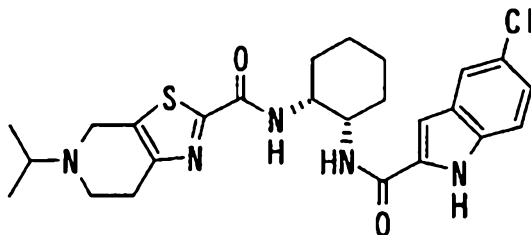
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52–1,98 (7H, m), 2,17 (1H, br, s), 2,87–3,10 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J=15,4 Hz), 3,99 (1H, d, J=15,4 Hz), 4,22 (1H, br, s), 4,45 (1H, br, s), 6,86 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,58–7,63 (2H, m), 7,87 (1H, br, s), 9,88 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)⁺.

Exemplo 37

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-5-isopropil-4,5,6,7-

tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



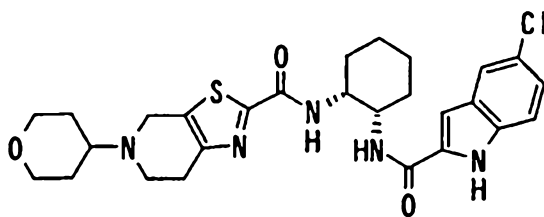
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e acetona, de uma maneira similar àquela do Exemplo 24.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,18-1,73(8H,m), 1,81-2,10(2H,m), 2,97-3,16(1H,m), 3,20-3,41(2H,m), 3,52-3,80(2H,m), 4,19-4,31(2H,m), 4,34-4,77(2H,m), 7,17(1H,s), 7,18(1H,dd,J=8,8, 2,0 Hz), 7,42(1H,d,J=8,8Hz), 7,71(1H,d,J=2,0Hz), 8,15(1H,br,s), 8,28-8,51(1H,m), 11,31(1H,br,s), 11,86(1H,s).

10 MS (FAB) m/z: 500(M+H)⁺.

Exemplo 38

cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



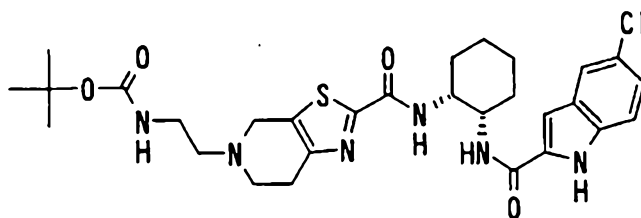
15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e de tetraidro-4H-piran-4-ona, de uma maneira similar àquela do Exemplo 24.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–3,56 (19H,m), 3,70–4,01 (3H,m), 4,17–4,30 (2H,m), 4,32–4,80 (1H,m), 7,15 (1H,s), 7,17 (1H,dd, J=8,6, 2,0Hz), 7,41 (1H,d, J=8,6Hz), 7,71 (1H,d, J=2,0Hz), 8,14 (1H,br, s), 8,39 (1H,br, s), 11,84 (1H,s).

5 MS (FAB) m/z: 542 (M+H)⁺.

Exemplo 39

2-[2-{[(1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-6,7-diidrotiazolo[5,4-c]-piridin-5(4H0-il)-etil-carbamato de t-butila:



10 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e N-(t-butóxi-carbonil)-amino-acetaldeído (*J. Org. Chem.* 53:3457, 1988), de uma maneira similar àquela do Exemplo 24.

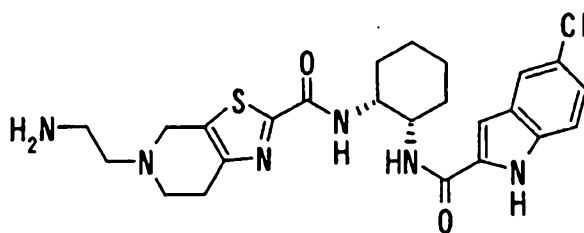
15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H,s), 1,54–1,98 (7H,m), 2,10–2,20 (1H,m), 2,74 (2H,br,s), 2,92 (4H,br,s), 3,34 (2H,br,s), 3,84 (2H,br,s), 4,21 (1H,br,s), 4,45 (1H,br,s), 6,86 (1H,s), 7,19 (1H,dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,33 (1H,d, J=8,8Hz), 7,57–7,63 (2H,m), 7,81 (1H,br,s), 9,66 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 601 (N+H)⁺.

20

Exemplo 40

cloridrato de 5-(2-amino-acetil)-N-((1R*,2S*)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



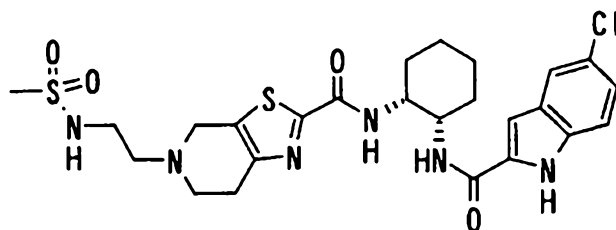
O composto obtido no Exemplo 39 (450 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (5 ml), e adicionou-se uma solução saturada de ácido clorídrico em etanol (30 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 1 min. A
 5 mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila ao resíduo, e os sólidos depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (367 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38-1,50 (2H,m), 1,61 (4H,br,s), 1,85-
 10 2,08 (2H,m), 3,00-4,62 (12H,m), 7,14 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,d,J=2,0Hz), 8,12 (1H,d, J=6,6Hz), 8,15-8,68 (4H,m), 11,85 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 501 (M+H)⁺.

Exemplo 41

15 cloridrato de N-((1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)- carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-{2-[(metil-sulfonil)-amino]- etil}-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2- carboxamida:



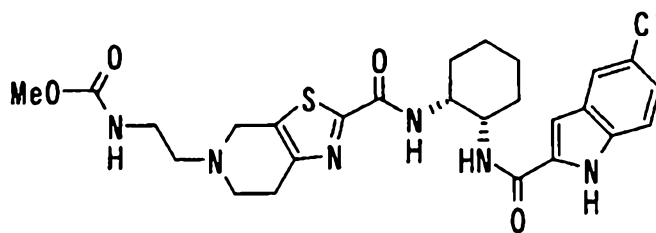
O composto obtido no Exemplo 40 (110 mg) foi dissolvido em piridina (3 ml), adicionou-se cloreto de metano-sulfonila (30 μ l), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se um solvente misto 85:15 de cloreto de metileno e metanol, e adicionou-se água, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa amarelo-pálida. Esta substância foi colocada em suspensão em ácido clorídrico 1 N (0,3 ml), e a suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (63 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,38-1,50 (2H,m), 1,55-1,70 (4H,m), 1,86-2,05 (2H,m), 2,97 (3H,s), 3,02-3,25 (2H,m), 3,30-3,60 (5H,m), 3,78 (1H,br,s), 4,18-4,30 (2H,m), 4,45-4,86 (2H,m), 7,14 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,40 (1H,d,J=8,8Hz), 7,41 (1H,br,s), 7,69 (1H,d,J=2,0Hz), 8,09 (1H,br,s), 8,43 (1H,br,s), 11,18 (1H,br,s), 11,82 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 579 (M+H)⁺.

Exemplo 42

2-[2-{[(1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-6,7-diidrothiazolo[5,4-c]-piridin-5(4H)-il]-etil-carbamato de metila:



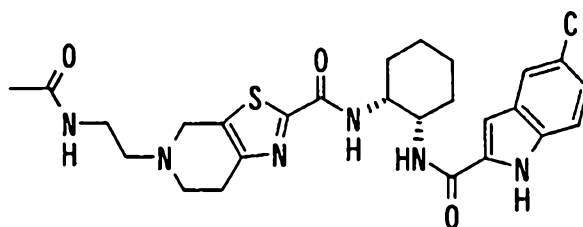
O composto obtido no Exemplo 40 (144 mg) foi dissolvido em piridina (3 ml), adicionou-se trietil-amina (138 µl), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min. Uma solução, preparada adicionando trifosgênio (49 mg) a tetraidrofurano (1 ml) contendo metanol (20 µl), foi adicionada em gotas àquela solução. Depois de agitar por 1 h, a mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em um solvente misto 9:1 de cloreto de metileno e metanol. Adicionou-se água à solução para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa incolor. Esta substância foi colocada em suspensão em ácido clorídrico 1 N (0,2 ml), e a suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto do título (60 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38–1,50 (2H,m), 1,61 (4H,br,s), 1,85–2,04 (2H,m), 2,80–3,49 (8H,m), 3,52 (3H,s), 3,62–4,91 (4H,m), 7,14 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,37 (1H,br,s), 7,40 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,s), 8,11 (1H,d,J=6,8Hz), 8,40 (1H,br,s), 11,05 (1H,br,s), 11,82 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H)⁺.

Exemplo 43

cloridrato de 5-[2-(acetil-amino)-etil]-N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 40 (90 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (3 ml), adicionou-se trietil-amina (65 µl) e anidrido acético (22 µl), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente.

10 A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa 0,3 N de hidróxido de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por

15 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa incolor. Esta substância foi colocada em suspensão em ácido clorídrico 1 N (0,3 ml), e a suspensão foi concentrada sob

20 pressão reduzida, para obter o composto do título (73 mg).

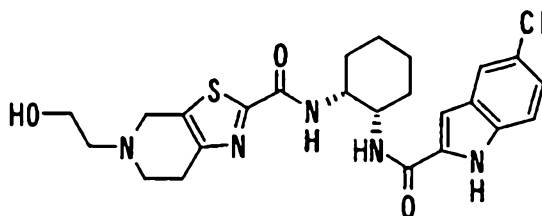
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39–1,52 (2H,m), 1,54–1,70 (4H,m), 1,83 (3 H,s), 1,84–2,06 (2H,m), 3,02–3,87 (8H,m), 4,16–4,32 (2H,m),

4,40-4,52 (1H,m), 4,78-4,88 (1H,m), 7,14 (1H,s), 7,16 (1H,d, J=8,6Hz), 7,40 (1H,d, J=8,6Hz), 7,70 (1H,s), 8,07-8,17 (1H,m), 8,22-8,30 (1H,m), 8,38-8,52 (1H,m), 11,14 (1H,br,s), 11,83 (1H,s).

5 MS (FAB) m/z: 543 (M+H)⁺.

Exemplo 44

N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-(2-hidróxi-etil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



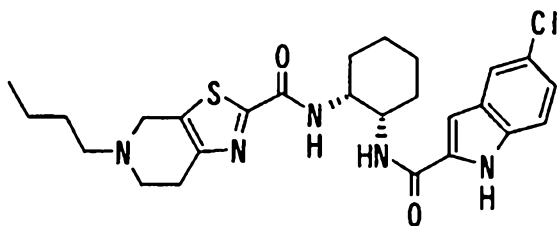
10 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e 2-bromo-etanol, de uma maneira similar àquela do Exemplo 25.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,37-1,69 (6H,m), 1,86-2,03 (2H,m), 2,54-2,61 (2H,m), 2,75-2,86 (4H,m), 3,52-3,59 (2H,m), 3,75 (2H,s), 15 4,47 (1H,t, J=5,4Hz), 7,12 (1H,s), 7,16 (1H,dd, J=8,8,2,0Hz), 7,40 (1H,d, J=8,8Hz), 7,70 (1H,s), 8,05-8,13 (1H,m), 8,28-8,35 (1H,m), 11,78 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

Exemplo 45

20 cloridrato de 5-butil-N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5,4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



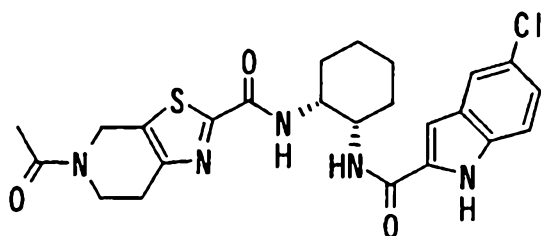
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 34 e n-bromo-butano, de uma maneira similar àquela do Exemplo 25.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,88 (3H,t,J=7,2Hz), 1,20-1,70 (10H,m),
 5 1,87-2,05 (2H,m), 2,55-3,40 (8H,m), 4,16-4,30 (2H,m), 7,13 (1H,s), 7,16 (1H,d,J=8,8Hz), 7,40 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,s), 8,05-8,14 (1H,m), 8,35 (1H,br,s), 11,81 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 514 (M+H)⁺.

Exemplo 46

10 5-acetil-N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 34 (100 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (3 ml), adicionou-se
 15 trietil-amina (84 µl) e anidrido acético (29 µl), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e

adicionou-se cloreto de metileno e ácido clorídrico 1 N ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

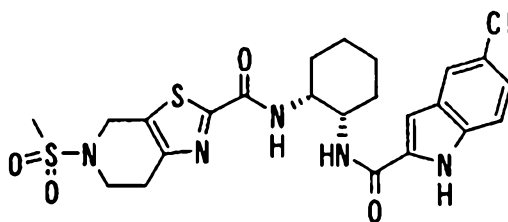
5 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter o composto do título (86 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52–1,85 (5H,m), 1,91 (2H,br,s), 2,10–2,28 (4H,m), 2,77–3,00 (2H,m), 3,70–4,00 (2H,m), 4,19–4,38 (1H,m), 4,45 (1H,br,s), 4,68–4,99 (2H,m), 6,85 (1H,s), 7,17–7,22 (1H,m), 7,30–7,39 (1H,m), 7,50–7,84 (3H,m), 9,72–10,05 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 500 (M+H)⁺.

Exemplo 47

15 N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-{2-[(metil-sulfonil)-amino]-etil}-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 34 (100 mg) foi dissolvido em piridina (3 ml), adicionou-se trietil-amina

20 (168 µl) e cloreto de metano-sulfonila (48 µl), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e

adicionou-se um cloreto de metileno e ácido clorídrico 1 N ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

5 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:1), para obter o composto do título (79 mg).

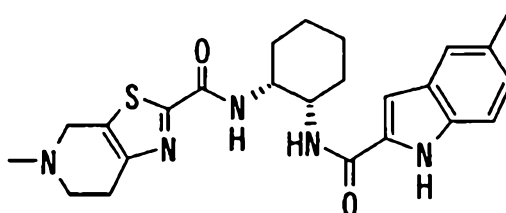
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50–1,82 (5H,m), 1,90 (2H,br,s), 2,13 (1H,br,s), 2,89 (3H,s), 2,91–2,98 (2H,m), 3,60–3,70 (2H,m), 4,30

10 (1H,br,s), 4,44 (1H,br,s), 4,58 (2H,s), 6,87 (1H,s), 7,19 (1H,d,J=8,8Hz), 7,34 (1H,d,J=8,8Hz), 7,61 (3H,br,s), 9,91 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 536 (M+H)⁺.

EXEMPLO 48

15 cloridrato de 5-metil-N-((1R*,2S*)-2-{[(5-metil-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-4,5,6,7-tetraidrothiazolo [5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 67 e ácido 5-metil-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do

20 Exemplo 5.

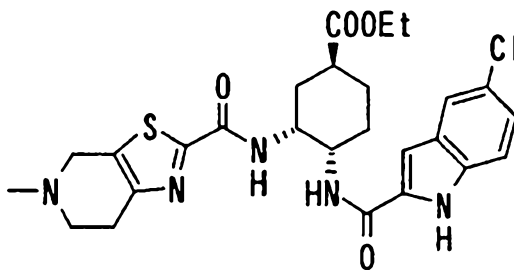
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35–1,50 (2H,m), 1,50–1,80 (4H,m), 1,85–

2,07 (2H,m), 2,36 (3H,s), 2,88 (3H,s), 3,12 (2H,br,s), 3,53 (2H,br,s), 4,15-4,30 (2H,m), 4,30-4,80 (2H,br), 7,00 (1H,dd,J=8,4,1,5Hz), 7,05 (1H,d,J=1,5Hz), 7,30 (1H,d,J=8,4Hz), 7,38 (1H,s), 8,00 (1H,d,J=7,3Hz), 8,43 (1H,br,s), 11,45 (1H,br,s), 11,49 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 452 (M+H)⁺.

Exemplo 49

(1R*,3S*,4R*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 91 (1,40 g) foi colocado em suspensão em etanol (8 ml), e adicionou-se uma solução saturada de ácido clorídrico em etanol (10 ml) à temperatura ambiente, agitando a mistura por 12 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter cloridrato de (1R*,3S*,4R*)-3-amino-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila (1,25 g).

O composto do título foi obtido a partir do produto supradescrito e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

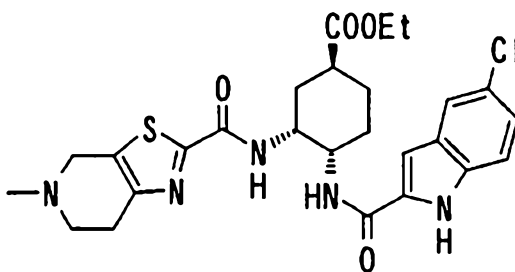
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H,t,J=7,1Hz), 1,52-1,80 (2H,m), 2,03-

2,37 (4H,m), 2,53 (3H,s), 2,57–2,71 (1H,m), 3,73 e 3,78 (total 1H,cada d,J=14,4Hz), 4,08–4,17 (1H,m), 4,18 (2H,q,J=7,2Hz), 4,55–4,65 (1H,m), 6,85 (1H,br,s), 7,21 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,33 (1H,d,J=8,8Hz), 7,48 (1H,d,J=7,6Hz), 7,63 (1H,d,J=2,0Hz), 7,98 (1H,d,J=7,6Hz), 9,30 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.

Exemplo 50

(1S,3R,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 97 (4,2 g) foi colocado em suspensão em etanol (25 ml), e adicionou-se uma solução saturada de ácido clorídrico em etanol (55 ml) à temperatura ambiente, agitando a mistura por 11 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter sólidos incolores (4,15 g).

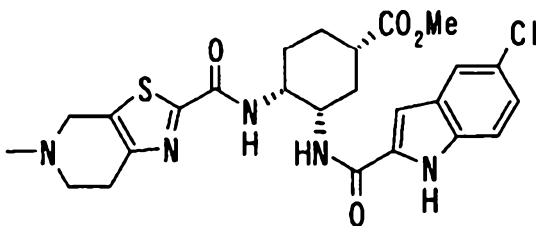
Este produto (4,15 g) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (40 ml), e adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 10 (1,72 g), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (2,15 g), e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (2,15 g), a esta solução, à temperatura ambiente, agitando a mistura por 39 h. A

mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se água ao resíduo, para conduzir extração com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 100:1), para obter o composto do título (1,71 g).

10 $[\alpha]_D = -94^\circ$ (C = 1, clorofórmio)

Exemplo 51

(1R*,3R*,4S*)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



15 O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 107 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando este composto com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,55-1,80 (3H,m), 1,80-2,20 (3H,m), 2,60-2,75 (1H,m), 2,92 (3H,s), 3,15-3,30 (1H,m), 3,30-3,50 (4H,m), 3,57 (3H,s), 3,55-3,70 (1H,m), 4,20-4,30 (1H,m), 4,30-4,40

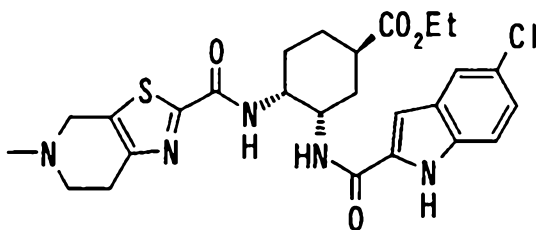
(1H,m), 7,02 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,5, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,5Hz), 7,71 (1H,s), 8,20-8,35 (1H,m), 8,35- 8,45 (1H,m), 11,82 (1H,br)

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)⁺.

5

Exemplo 52

(1R*,3S*,4R*)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de etila:



10

O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 98 com uma solução saturada de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H,t,J=7,1Hz), 1,82-2,30 (6H,m), 2,49 (3H, s), 2,62-2,73 (1H,m), 3,74-3,85 (2H,m), 3,85- 10 3,93 (2H,m), 3,71 (2H,s), 4,12-4,29 (3H,m), 4,49-4,59 (1H,m), 6,89 (1H,br,s), 7,21 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,32 (1H,d,J=8,8Hz), 7,33 (1H,br,s), 7,41 (1H,br,s), 7,62 (1H,br,s), 9,37 (1H,s).

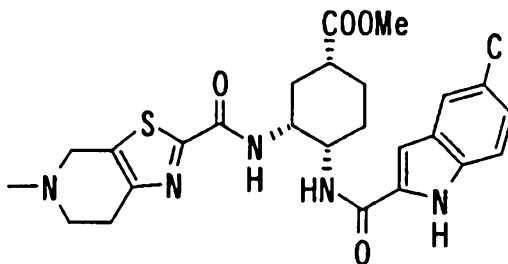
20

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.

Exemplo 53

(1R*,3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-

carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



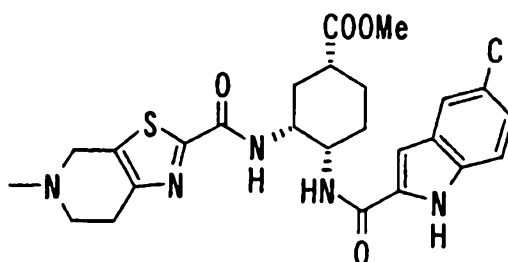
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 106 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano, e depois condensando-o com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65-1,80 (3H,m), 1,80-2,10 (2H,m), 2,15-2,25 (1H,m), 2,55-2,70 (1H,m), 2,89 (3H,s), 3,05-3,20 (1H,m), 3,30-3,50 (4H,m), 3,55-3,65 (1H,m), 3,62 (3H,s), 4,20-4,30 (1H,m), 4,35-4,45 (1H,m), 7,19 (1H,dd,J=8,8,1,2Hz), 7,23 (1H,s), 7,43 (1H,d,J=8,8Hz), 7,73 (1H,s), 8,03 (1H,d,J=6,8Hz), 8,73 (1H,d,J=8,5Hz), 11,15-1,38 (1H,m), 11,85 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)⁺.

Exemplo 54

15 (1R,3R,4S)-4-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de metila:



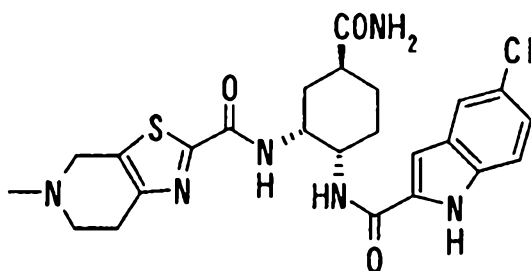
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 112 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano, e depois condensando-o com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,67-1,76 (3H,m), 1,88-1,91 (1H,m), 2,01 (1H,br,s), 2,13-2,22 (1H,m), 2,52-2,67 (4H,m), 2,86 (2H,br,s), 3,04 (2H,br,s), 3,33-3,41 (1H,m), 3,61 (3H,s), 4,22-4,36 (3H,m), 7,17-7,22 (2H,m), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,72 (1H,s), 8,00 (1H,d,J=6,9Hz), 8,68 (1H,d,J=8,6Hz), 11,80 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)⁺.

Exemplo 55

N-((1R*,2S*,5S*)-5-(amino-carbonil)-2-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 113 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 10.

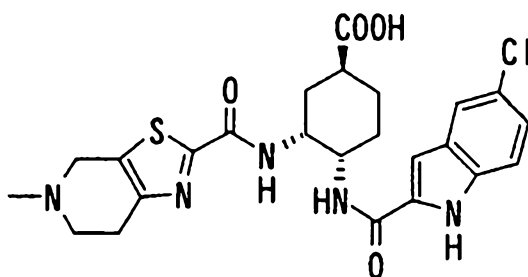
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0,78-2,40 (7H,m), 2,53 (3H,s), 2,80-2,89 (1H,m), 2,91-3,00 (1H,m), 3,68-3,76 (2H,m), 4,08-4,19 (1H,m), 4,54-4,65 (1H,m), 6,80 (1H,br,s), 7,21 (1H,dd,J=8,4, 1,6Hz), 7,33

(1H, d, J=8, 4Hz), 7,38–7,43 (1H, m), 7,49–7,55 (1H, m), 7,63 (1H, br, s), 9,14 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 515 (M+H)⁺.

Exemplo 56

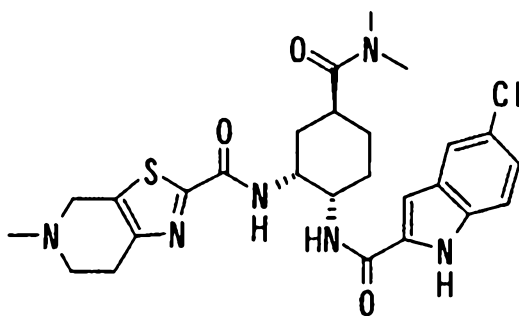
5 ácido (1R*,3S*,4R*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxílico:



O composto obtido no Exemplo 49 (916 mg) foi colocado em suspensão em um solvente misto de etanol (10 ml) e tetraidrofurano (8 ml), e adicionou-se uma solução aquosa 1 N (3,3 ml) de hidróxido de sódio à temperatura ambiente, agitando a mistura por 12 h na mesma temperatura. Depois de adicionar ácido clorídrico 1 N (3,3 ml), o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com dietil-éter, para obter o composto do título (712 mg).

Exemplo 57

cloridrato de N-{(1R*,2S*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Adicionou-se trietil-amina (0,25 ml), cloridrato de dimetil-amina (133 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (53 mg), e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (75 mg), a uma suspensão (10 ml)

5 do composto obtido no Exemplo 56 (168 mg) em clorofórmio, e a mistura foi agitada por 72 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se água ao resíduo, para conduzir extração com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada

10 de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 93:7). Os sólidos incolores assim obtidos

15 (135 mg) foram colocados em suspensão em etanol (5 ml), e a esta suspensão adicionou-se solução 1 N (0,5 ml) de ácido clorídrico em etanol. A mistura foi agitada por 2 h, e o solvente foi removido por destilação, para obter o composto do título (112 mg).

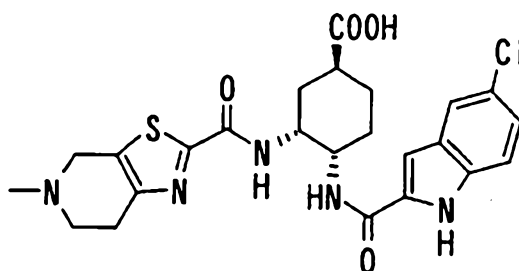
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42-2,07 (6H,m), 2,73-3,70 (10H,m), 2,88 (3H,s), 2,97 (3H,s), 4,03-4,20 (1H,m), 4,51-4,67 (1H,m), 7,04 (1H,br,s), 7,16 (1H,br,J=8,8Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,68 (1H,

br, s), 8,32–8,47 (2H, m), 10,76 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺.

Exemplo 58

ácido (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
 5 3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxílico:



O composto obtido no Exemplo 50 (1,6 g) foi
 colocado em suspensão em um solvente misto de etanol (20 ml)
 10 e tetraidrofurano (15 ml), e adicionou-se uma solução aquosa
 1 N (5,9 ml) de hidróxido de sódio à temperatura ambiente,
 agitando a mistura por 12 h na mesma temperatura. Depois de
 adicionar ácido clorídrico 1 N (5,9 ml), o solvente foi
 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
 15 foi lavado com água e dietil-éter, para obter o composto do
 título (1,19 g).

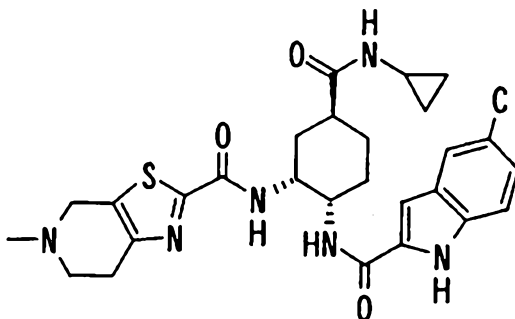
Ponto de fusão: 234–236 °C

[α]_D = -57° (C = 1,0, metanol)

Exemplo 59

20 cloridrato de N-{(1R*,2S*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[(ciclo-propil-amino)-carbonil]-ciclo-

hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



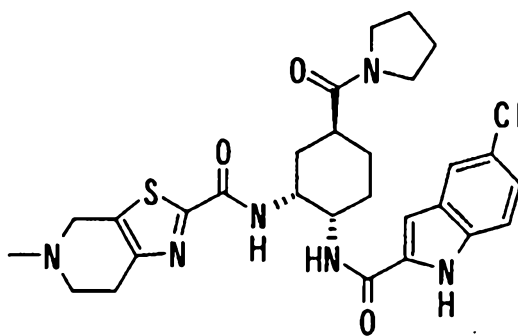
O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo 58 e ciclo-propil-amina, de uma
 5 maneira similar àquela do Exemplo 57.

RMN-¹H (DMSO-d⁶) δ: 0,32-0,40 (2H,m), 0,53-0,63 (2H,m), 1,50-
 2,10 (6H,m), 2,25-2,40 (1H,m), 2,45-2,70 (2H,m), 2,91 (3H,s),
 3,05-3,80 (3H,m), 4,05-4,17 (1H,m), 4,30-4,55 (2H,m), 4,55-
 4,80 (1H,m), 7,03 (1H,d,J=1,5Hz), 7,16 (1]-1,dd,J=8,8,2,OHZ),
 10 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,68 (1H,d,J=2,OHZ), 7,86 (1H,br,J=3,4Hz),
 8,06 (1H,br,s), 8,40 (1H,br,J=7,6Hz), 11,20-11,60 (1H,br),
 11,79 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H)⁺.

Exemplo 60

15 cloridrato de N-[(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclo-hexil]-
5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 58 e pirrolidina, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

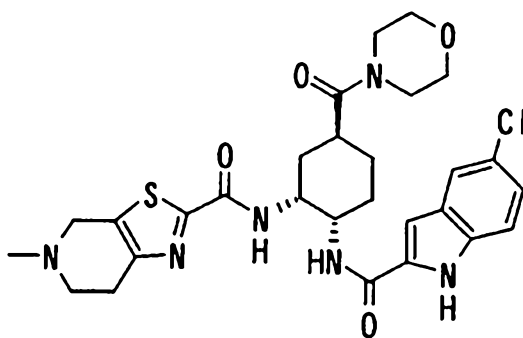
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–2,10 (10H,m), 2,75–2,90 (2H,m), 2,90 (3H,s), 3,10–3,70 (H,m), 4,05–4,20 (1H,m), 4,25–4,80 (3H,m), 7,05 (1H,s), 7,17 (1H,d,J=8,7Hz), 7,41 (1H,d,J=8,7Hz), 7,69 (1H,s), 8,32 (1H,br,J=7,6Hz), 8,38 (1H,br,J=7,1Hz), 11,22 (1H,br,s), 11,78 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 569 (M+H)⁺.

10

Exemplo 61

cloridrato de N-[(1R*,2S*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(4-morfolinil-carbonil)-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



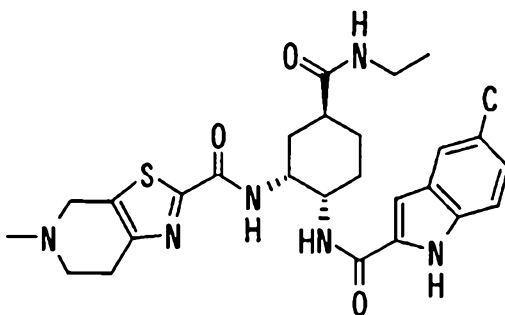
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 56 e morfolina, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-2,05 (6H,m), 2,75-3,70 (18H,m), 4,02-4,17 (1H,m), 4,55-4,69 (1H,m), 7,05 (1H,br,s), 7,17 (1H,br,J=8,8 Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,67 (1H,br,s), 8,35 (1H,d,J=7,6Hz), 8,40 (1H,d,J=7,6Hz), 10,79 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 585 (N+H)⁺.

Exemplo 62

10 N-{(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(etil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 58 (150 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (3 ml), e a esta solução adicionou-se cloridrato de N-etil-amina (119 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (79 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (112 mg) e trietil-amina (326 µl), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo,

para conduzir extração com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por
 5 cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3). O sólido assim obtido foi dissolvido em cloreto de metileno, e a esta solução adicionou-se uma solução 1 N (171 µl) de ácido clorídrico em etanol. O solvente foi removido por destilação sob pressão
 10 reduzida, e adicionou-se metanol e dietil-éter ao resíduo, para coletar o precipitado formado por filtração, obtendo desta forma o composto do título (74 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,99 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,57–2,02 (6H, m), 2,33–2,38 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,01–3,08 (2H, m), 3,17–3,20 (2H, s), 3,45–3,70 (2H, m), 4,10–4,17 (1H, m), 4,40–4,69 (3H, m), 7,04 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,78–7,81 (1H, m), 8,08–8,12 (1H, m), 8,40 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,23 (1H, br, s), 11,79 (1H, br, s).

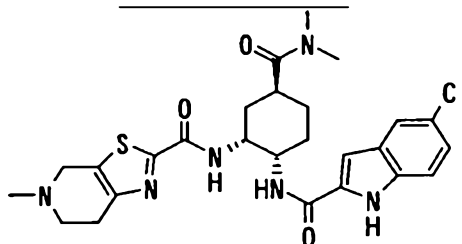
MS (FAB) m/z: 543 (M+H)⁺.

20

Exemplo 63

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-

carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 58 (900 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (50 ml), e a esta solução adicionou-se cloridrato de dimetil-amina (304 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (262 mg), cloridrato de 5 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (369 mg) e diisopropil-etil-amina (1,83 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para 10 conduzir extração com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de 15 metileno:metanol 47:3). Os sólidos assim obtidos foram dissolvidos em cloreto de metileno, e a esta solução adicionou-se uma solução 1 N (1,49 ml) de ácido clorídrico em etanol. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se metanol e dietil-éter ao 20 resíduo, para coletar o precipitado formado por filtração, obtendo desta forma o composto do título (777 mg).

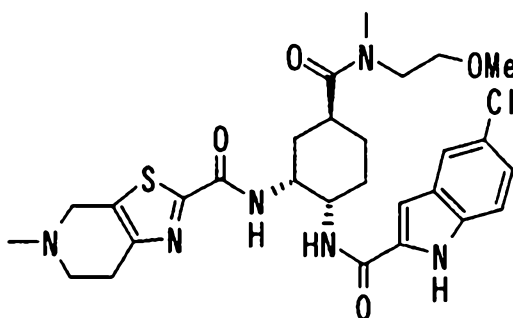
$[\alpha]_D = -53,9^\circ$ (18 °C, c = 0,505, metanol)

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,45–1,60 (1H,m), 1,70–1,85 (3H,m), 1,90–2,05 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,95–3,10 (1H,m), 2,97 25 (3H,s), 3,10–3,75 (4H,m), 4,05–4,15 (1H,m), 4,35–4,75 (3H,m), 7,05 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,7,2,1Hz), 7,41 (1H,d,J=8,6Hz), 7,67 (1H,s), 8,30–8,45 (2H,m), 11,63 (1H,br), 11,78 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 543 (M+H)⁺.

Exemplo 64

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[[(2-metóxi-etil)-(metil)-amino]-
carbonil]-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-
 5 c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 58, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

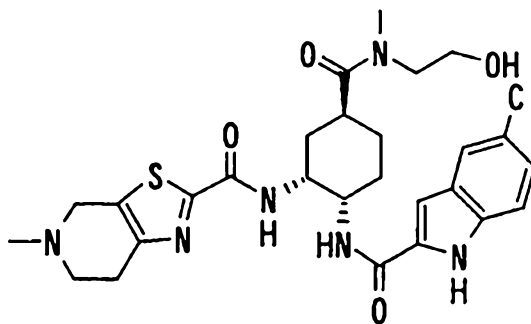
10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,99 (6H,m), 2,80, 3,01 (3H,cada s), 2,91 (3H,s), 3,03 (1H,br,s), 3,16 (2H,s), 3,23 (3H,s), 3,35-3,67 (6H,m), 4,09-4,16 (1H,m), 4,43-4,67 (3H,m), 7,04-7,06 (1H,m), 7,16 (1H,dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,42 (1H,d, J=8,8Hz), 7,69 (1H,br,s), 8,29-8,41 (2H,m), 11,59 (1H,br,s), 11,80 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H)⁺.

15

Exemplo 65

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[[(2-hidróxi-etil)-(metil)-amino]-
carbonil]-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-
c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 58, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

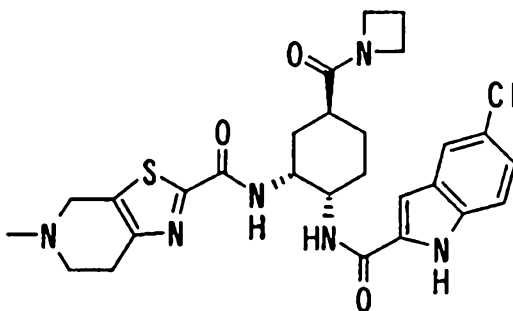
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50–1,55 (1H,m), 1,74–1,84 (3H,m), 1,94–1,97 (2H,m), 2,67, 3,02 (3H,cada s), 2,91 (3H,s), 3,10–3,68 (9H,m), 4,11–4,13 (1H,m), 4,43–4,66 (4H,m), 7,05 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,7, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,7Hz), 7,68 (1H,s), 8,34–8,40 (2H,m), 11,47 (1H,br,s), 11,79 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 573 (M+H)⁺.

10

Exemplo 66

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-5-(1-azetidínil-carbonil)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



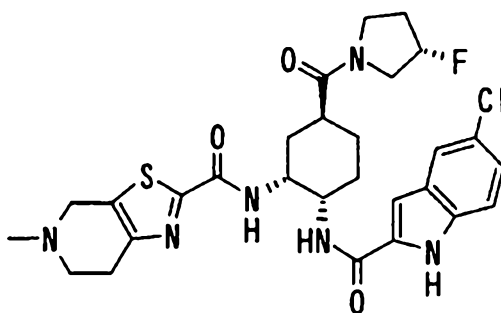
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 58, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,47-1,55 (1H,m), 1,65-1,82 (3H,m), 1,88-2,01 (2H,m), 2,16 (2H,quint., J=7,6Hz), 3,17-3,67 (5H,m), 3,82 (2H,t, J=7,6Hz), 4,02-4,14 (3H,m), 4,43-4,67 (3H,m), 7,06 (1H,s), 7,17 (1H,dd, J=8,7, 1,7Hz), 7,41 (1H,d, J=8,7Hz), 7,69 (1H,br,s), 8,31 (1H,d, J=7,6Hz), 8,38 (1H,d, J=7,6Hz), 11,41 (1H,br,s), 11,80 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H)⁺.

Exemplo 67

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-{[(3S)-3-flúor-pirrolidinil]-carbonil}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 58 e (S)-flúor-pirrolidina (Synlett. 1995, página 55), de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

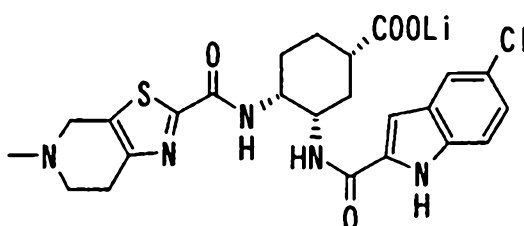
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,23-3,77 (22H,m), 4,11-4,16 (1H,m), 4,58-4,51 (1H,m), 5,23-5,42 (1H,m), 7,05 (1H,s), 7,16 (1H,d, J=8,3Hz),

7,42 (1H,d,J=8,3Hz), 7,68 (1H,s), 8,34-8,37 (2H,m), 11,78 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H)⁺.

Exemplo 68

5 (1R*,3R*,4S*)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxilato de lítio:

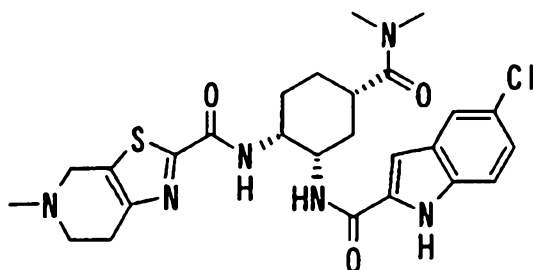


O composto obtido no Exemplo 51 (1,20 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (32 ml), e adicionou-se
10 sucessivamente hidróxido de lítio (60,8 mg) e água (4 ml), sob resfriamento com gelo, agitando a mistura à temperatura ambiente por 14 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (1,12 g).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,70 (2H,m), 1,70-2,05 (4H,m), 2,10-2,20 (1H,m), 2,25-2,40 (4H,m), 2,50-2,80 (4H,m), 3,45-3,65 (3H,m), 4,10-4,30 (2H,m), 7,00-7,20 (2H,m), 7,50-7,65 (2H,m).

Exemplo 69

20 cloridrato de N-((1R*,2S*,4S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



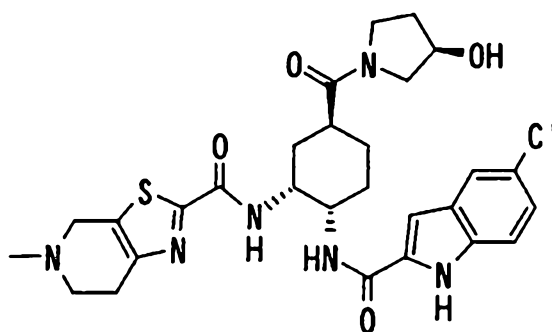
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 68 e dimetil-amina, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,60 (2H,m), 1,65–1,80 (2H,m), 1,95–
 5 2,10 (2H,m), 2,84 (3H,s), 2,90–3,05 (1H,m), 2,92 (3H,s), 3,06
 (3H,s), 3,15–3,75 (4H,m), 4,25–4,75 (4H,m), 7,02 (1H,d,J=1,5
 Hz), 7,15 (1H,dd,J=8,8, 2,1Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,
 d,J=2,1Hz), 8,05 (1H,d,J=7,7Hz), 8,63 (1H,d,J=7,7Hz), 11,20
 (1H,br), 11,79 (1H,s).

10 MS (FAB) m/z: 543 (M+H)⁺.

Exemplo 70

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[[(3R)-3-hidróxi-pirrolidinil]-carbonil]-
ciclo-hexil-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
 15 piridino-2-carboxamida:



1) O composto obtido no Exemplo Referencial 58 (1,18 g) foi dissolvido em metanol (12 ml), adicionou-se ácido clorídrico 1 N (240 µl) e hidróxido de paládio (221 mg), e introduziu-se hidrogênio para conduzir a redução catalítica sobre condições normais de temperatura e pressão por 4,5 h. O catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado até tornar-se sólido, sob pressão reduzida, para obter o cloridrato de (3R)-3-[[t-butil-(difenil)-silil]oxi]-pirrolidina (984 mg).

O produto assim obtido (249 mg), o produto obtido no Exemplo 58 (295 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (126 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (87 mg), foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (10 ml). Adicionou-se diisopropil-etil-amina (450 µl) em gotas à solução sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a uma cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno: 3:97), para obter N-((1R,2S,5S)-5-[[(3R)-3-[[t-butil-(difenil)-silil]oxi]-pirrolidinil)-carbonil]-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclo-hexil-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (248 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,06 (9H, s), 1,50-1,60 (1H, m), 1,75-2,10 (5H, m), 2,20-2,50 (2H, m), 2,54 (3H, d, J=2,8 Hz), 2,60-3,00 (5H, m), 3,30-3,80 (6H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,40-4,70 (2H, m), 6,85 (1H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,30-7,50 (8H, m), 7,60-7,70 (5H, m),
 5 7,90-8,00 (1H, m), 9,38 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 823 (M+H)⁺.

2) O produto acima (240 mg) foi dissolvido em piridina (10 ml), e adicionou-se complexo de ácido fluorídrico/piridina (3,0 ml) em gotas sob resfriamento com
 10 gelo, agitando a mistura a 0 °C por 4,5 h. Adicionou-se acetato de etila (80 ml) à mistura da reação sob resfriamento com gelo, para diluí-la. Depois de adicionar bicarbonato de sódio a esta solução para alcalinizá-la, conduziu-se a separação de líquidos. A camada orgânica
 15 resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloroformo de metileno: 1:19 → 1:9). O produto purificado bruto resultante foi dissolvido em
 20 cloroformo de metileno e metanol, e a esta solução adicionou-se solução (225 μ l) de ácido clorídrico 1 N em etanol, para secá-la uma vez. Adicionou-se metanol e dietil-éter ao resíduo para solidificá-lo, obtendo desta forma o composto do título (114 mg).

25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,60 (1H, m), 1,70-2,10 (6H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,10-3,80 (8H, m), 4,10-5,10 (6H, m), 7,05 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,8, 1,7 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,30-8,45 (2H, m), 11,10-11,40 (1H, m),

11,78 (1H, s) .

MS (FAB) m/z: 585 (M+H)⁺.

Exemplo 71

5 N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5,5-
dimetóxi-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-
c]-piridino-2-carboxamida ou N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-
indol-2-il)-carbonil]-amino}-4,4-dimetóxi-ciclo-hexil)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:

10 O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo Referencial 118 e do composto
 obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar
 àquela do Exemplo 2.

15 RMN-1H (CDCl₃) 6: 2,11-215 (1H,m), 2,21-2,25 (1H,m), 2,41-
 2,43 (1H,m), 2,46 (3H,s), 2,70-2,75 (1H,m), 2,81 (1H,m), 3,21
 (3H,s), 3,24 (3H,s), 3,49 (1H,s), 3,58 (1H,d,J=15,6Hz), 3,71
 (1H,d,J=15,6Hz), 3,87-3,93 (1H, m), 4,26-4,29 (1H,m), 6,85 (1H,
 d,J=2,0Hz), 7,19 (1H,dd,J=8,5, 2,0 Hz), 7,30 (1H,d,J=8,5Hz),
 7,62 (1H,s), 9,21 (1H,s) .

20 Exemplo 72

N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-
oxo-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida ou N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-
il)-carbonil]-amino}-4-oxo-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
 25 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

O composto obtido no Exemplo Referencial 71 (100
 mg) foi dissolvido em clorofórmio (2 ml), e adicionou-se
 ácido triflúor-acético (0,5 ml) e água (0,5 ml), agitando a

mistura à temperatura ambiente por 3,5 h. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à mistura da reação, para conduzir a extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 19:1). Os sólidos brancos assim obtidos foram dissolvidos em metanol (4 ml), e a esta solução adicionou-se solução de ácido clorídrico 1 N em etanol (0,38 ml). O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter o composto do título (35 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,83-1,90 (1H,m), 2,08-2,10 (1H,m), 2,28-2,32 (1H,m), 2,50-2,59 (1H,m), 2,87 (3H,s), 2,96 (1H,t,J=13,0 Hz), 3,06-3,10 (2H,m), 3,33-3,36 (3H,m), 4,02-4,04 (2H,m), 4,55-4,57 (2H,m), 7,03 (1H,s), 7,15 (1H,d,J= 8,8Hz), 7,38 (1H,d,J= 8,8Hz), 7,69 (1H,s), 8,43 (1H,d,J=8,8Hz), 8,91 (1H,d,J=8,8Hz), 11,75 (1H,s).

Exemplo 73

N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(hidróxi-imino)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 tetrazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida ou N-
 ((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-(hidróxi-imino)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 tetrazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida

O composto obtido no Exemplo 72 (133 mg) foi dissolvido em um solvente misto de piridina (8 ml) e metanol (8 ml), e adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (30 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 3 dias. A
 5 mistura da reação foi concentrada, e adicionou-se água para conduzir a extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e
 10 o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 97:3 → 17:3), para obter o composto do título (131 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43-1,86(3H), 1,98-2,03(1H,m), 2,26-2,30(1H,m), 2,45(3H,s), 2,47-2,51(1H,m), 2,67-2,71(1H,m), 2,78-
 15 2,86(3H,m), 3,86-3,43(2H, m), 4,16-4,24(2H,m), 6,85(1H,s), 7,16-7,13(1H,m), 7,20-7,24(1H,m), 7,46, 7,50(total 1H,s), 7,56-7,64(2H,m), 9,59, 9,62(total 1H, s).

Exemplo 74

N-((7R*,8S*)-8-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1,4-
 20 dioxaespiro[4.5]dec-7-il-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida ou N-
((7R*,8S*)-7-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1,4-
dioxaespiro[4.5]dec-8-il-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

25 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 120 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,69-1,87 (6H,m), 2,14-2,17 ((1H,m), 2,30-2,32 (1H,m), 2,47 (3H,s), 2,70-2,75 (1H,m), 2,81-2,89 (2H,m), 3,58 (1H,d,J=15,4Hz), 3,72 (1H,d,J= 15,4Hz), 3,89-3,91 (1H,m), 3,99 (4H,s), 4,37-4,40 (1H,m), 6,86 (1H,d,J= 2,0Hz), 7,19 (1H, dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,30 (1H,d,J=8,8Hz), 7,38 (1H,d,J=7,3Hz), 7,62 (1H,d,J=2,0Hz), 9,15 (1H,s).

Exemplo 75

N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(metóxi-imino)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
10 tetrazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida ou N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-(metóxi-imino)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-
tetrazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

1) O composto obtido no Exemplo Referencial 124
15 (2,21 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (30 ml), a
adicionou-se ácido trifluor-acético (6 ml), agitando a
mistura à temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura da
reação foi concentrada, secada com uma bomba a vácuo e
depois dissolvida em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e a esta
20 solução adicionou-se ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (500
mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-
carbodiimida (593 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado
(473 mg) e N-metil-morfolina (2,8 ml). A mistura foi
agitada à temperatura ambiente por 10 h. Adicionou-se mais
25 ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (242 mg), cloridrato de 1-
(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (237 mg) e 1-
hidróxi-benzotriazol monoidratado (189 mg), agitando a
mistura por 4 h. Adicionou-se uma solução aquosa saturada

de bicarbonato de sódio à mistura da reação, para conduzir a extração com acetato de etila e com um solvente misto de acetato de etila e tetraidrofurano. As camadas orgânicas resultantes foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secadas sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 97:3 → 4:3), para obter N-[(1R*,2S*)-2-amino-5-(metóxi-imino)-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (368 mg) e N-[(1R*,2S*) -2- amino-4-(metóxi-imino)-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida (300 mg).

2) O composto do título (mistura de isômeros *sin* e *anti* no grupo metóxi-imino) foi obtido a partir de um dos compostos descritos acima, N-[(1R*,2S*)-2-amino-5-(metóxi-imino)-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida e N-[(1R*,2S*) -2- amino-4-(metóxi-imino)-ciclo-hexil]-5-cloro-indol-2-carboxamida, e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,84-2,00 (3H,m), 2,26-2,56 (3H,m), 2,46 (3H,s), 2,80-2,83 (4H,m), 3,57 (1H,q,J=15,4Hz), 3,70 (1H,q,J= 15,4 Hz), 3,84, 3,85 (total 3H,s), 4,08-4,14 (1H,m), 4,26-4,30 (1H,m), 6,84 (1H,s), 7,17 (1H,d,J=8,8Hz), 7,27 (1H,d,J=8,8Hz), 7,46-7,48 (2H,m), 7,56 (1H, m), 9,42, 9,55 (total 1H,s).

Exemplo 76

N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(hidróxi-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (Estereoisômero A) ou N-

((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-(hidróxi-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (Estereoisômero A):

1) N-((1R*,2S*)-2-amino-4-{[t-butil-(difenil)-silil] oxi} -ciclo -hexil) -5-cloro-indol-2-carboxamida (Estereoisômero A) e N-((1R*,2S*) -2- amino-5-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-ciclo-hexil) -5- cloro- indol -2-carboxamida (Estereoisômero B) foram obtidos submetendo a forma (1R*,2S*) obtida no Exemplo Referencial 125 à des-(t-butil)-carbonilação, da mesma maneira que na etapa (1) do Exemplo 75, e reagindo o produto formado com ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico.

2) N-((1R*,2S*)-5-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil] -amino} -ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (Estereoisômero A) ou N-((1R*,2S*)-4-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil] -amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c] -piridino -2-carboxamida (Estereoisômero A) foi obtido a partir do composto obtido pela reação acima e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,06(9H,s), 1,55-1,61(1H,m), 1,85-1,90(1H,m), 2,18-2,25(1H,m), 2,46(3H,s), 2,51(2H,d,J=7,6Hz), 2,72(1H,m), 3,56(1H,s), 3,57(1H,d,J=15,3Hz), 3,72(1H,d,J=15,3Hz), 3,76(1H,m), 3,88-3,95(1H,m), 6,78(1H,s), 7,17(1H,dd,J=2,0, 8,8Hz), 7,37-7,44(7H,m), 7,59(1H,s), 7,65-7,68(6H,m), 9,30(1H,s).

3) O composto do título foi obtido a partir do composto obtido pela reação acima, da mesma maneira que aquela descrita na etapa (3) do Exemplo 28.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,30 (2H,m), 1,45-1,64 (2H,m),
 1,86 (1H,d,J=9,0Hz), 1,982,03 (1H,m), 2,33 (3H,s), 2,69 (2H,m),
 2,75-2,79 (2H,m), 3,54 (1H,d,J=15,6Hz), 3,62 (1H,d,J=15,6Hz),
 3,96-4,02 (2H,m), 4,78 (1H,d,J=4,2Hz), 7,00 (1H,s), 7,14 (1H,
 dd,J=2,0, 8,8Hz), 7,38 (1H,d,J=8,8Hz), 7,66 (1H,s), 8,20 (1H,d,
 J=7,8Hz), 8,54 (1H,d, J=7,8Hz), 11,69 (1H,s).

Exemplo 77

N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-
(hidróxi-5-metil-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida
(Estereoisômero A1) ou N-((1R*,2S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-
il)-carbonil]-amino}-4-(hidróxi-4-metil-ciclo-hexil)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida
(Estereoisômero A2):

Os compostos do título foram obtidos reagindo o composto obtido no Exemplo Referencial 128 com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

Estereoisômero A1:

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,24 (3H,s), 1,33-1,82 (4H,m), 2,34 (3H,s),
 2,67-3,64 (8H,m), 4,02-4,10 (2H,m), 4,67 (1H,br,s), 7,02 (1H,
 s), 7,13 (1H,d,J=8,6Hz), 7,38 (1H,d,J=8,6Hz), 7,66 (1H,d,J=2,0
 Hz), 8,21-8,26 (1H,br), 8,59 (1H,d,J=8,1Hz), 11,73 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

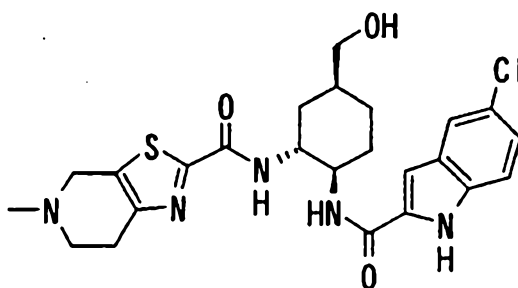
Estereoisômero A2:

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25 (3H, s), 1,33–1,79 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,65–3,63 (8H, m), 3,88–3,94 (1H, m), 4,20, 4,25 (1H, m), 4,59 (1H, br), 7,01 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 8,29 (1H, br), 8,43 (1H, d, J=9,3 Hz), 11,67 (1H, br).

5 MS (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

Exemplo 78

N-[(1R*,2R*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



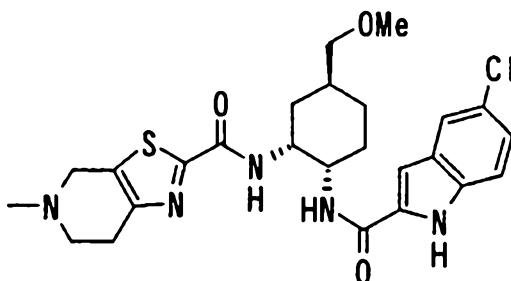
10 O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 129 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42–1,90 (5H, m), 2,07–2,26 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,67–2,95 (4H, m), 3,55–3,80 (4H, m), 3,80–3,95 (1H, m), 4,13–4,25 (1H, m), 6,84 (1H, br, s), 7,17 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,23–7,35 (2H, m), 7,43 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,58 (1H, br, s), 9,29 (1H, s).

20 MS (ESI) m/z: 502 (M+H)⁺.

Exemplo 79

N-[(1R*,2R*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
5-(metóxi-metil)-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



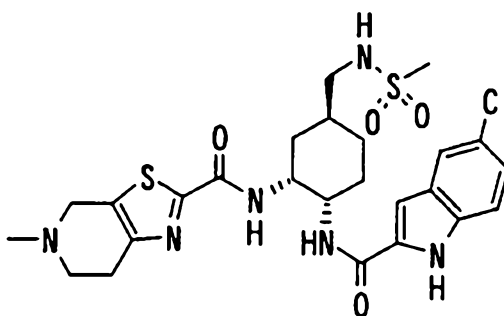
5 O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 135 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20-1,38 (1H,m), 1,50-1,67 (2H,m), 1,88-2,03 (2H,m), 2,03-2,14 (1H,m), 2,21-2,32 (1H,m), 2,53 (3H,s), 2,75-2,95 (2H,m), 3,20-3,35 (2H,m), 3,37 (3H,s), 3,71 (1H,d,J=16,0Hz), 3,76 (1H,d,J=16,0Hz), 4,04-4,13 (1H,m), 4,53-4,62 (1H,m), 6,85 (1H,d,J=2,0Hz), 7,19 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,33 (1H,d,J=8,8Hz), 7,54 (1H,d,J=7,2Hz), 7,63 (1H,d,J=2,0Hz), 8,07 (1H,d,J=5,6Hz), 9,49 (1H,br,s).

Exemplo 80

N-[(1R*,2R*,5S*)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
5-{[(metil-sulfonil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

20



1) O composto obtido no Exemplo Referencial 137 (437 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml), e adicionou-se uma solução 4 N (5 ml) de ácido clorídrico em dioxano à temperatura ambiente, agitando a mistura por 13 h. O solvente foi removido por destilação, o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e a esta solução adicionou-se trietil-amina (0,7 ml), o composto obtido no Exemplo Referencial 10 (300 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (162 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (230 mg). A mistura foi agitada por 13 h, e adicionou-se água à mistura da reação, para conduzir a extração com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 97:3), para obter N-((1R*,2R*,5S*)-5-(azido-metil)-2-([(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (330 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15-2,08 (7H,m), 2,33 (3H,s), 2,34-2,95 (6H,m), 3,64 (2H,s), 4,05-4,17 (1H,m), 4,36-4,47 (1H,m), 7,02 (1H,s), 7,15 (1H,dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,40 (1H,d, J=8,8Hz), 7,67 (1H,d, J=2,0Hz), 8,02 (1H,d, J=7,6Hz), 8,44 (1H,d, J=7,6Hz), 11,8
5 (1H,s).

2) O composto obtido pela reação acima (300 mg) foi dissolvido em etanol (8 ml), e adicionou-se uma quantidade catalítica de 10% de paládio sobre carvão, agitando a mistura à temperatura ambiente por 168 h em uma
10 atmosfera de hidrogênio. Os insolúveis foram filtrados, e o solvente foi removido por destilação. A N-((1R*,2R*,5S*)-5-(amino-metil) -2- {[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil) -5- metil -4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida bruta (150 mg) assim obtida foi
15 dissolvida em clorofórmio (6 ml), e adicionou-se trietilamina (0,2 ml) e cloreto de metano-sulfonila (0,035 ml), agitando a mistura por 13 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se água ao resíduo, para conduzir a extração com clorofórmio. A camada
20 orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por
25 cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 24:1), para obter o composto do título (56 mg).

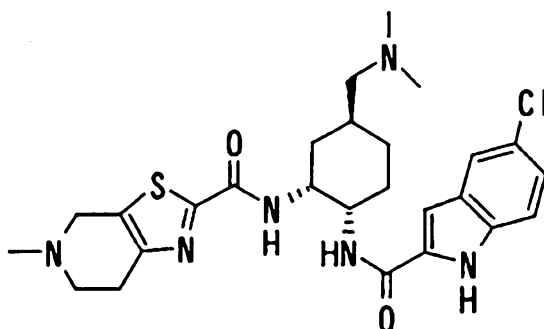
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,18-1,34 (2H,m), 1,50-1,75 (4H,m), 1,90-

2,30 (4H,m), 2,53 (3H,s), 2,78-2,90 (2H,m), 2,90-3,05 (6H,m),
 3,20 -3,30 (1H,m), 3,68- 3,81 (2H,m), 3,98- 4,08 (1H,m), 4,54-
 4,62 (1H,m), 6,10-6,19 (1H,m), 6,86 (1H,s), 7,19 (1H,dd, J=8,8,
 2,0Hz), 7,35 (1H,d, J=8,8Hz), 7,52 (1H,d, J=7,6Hz), 7,62
 5 (1H,d, J=2,0Hz), 8,21 (1H,d, J=5,6Hz), 9,89 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 579 (M+H)⁺.

Exemplo 81

triflúor-acetato de N-((1R*,2R*,5S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-
 il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-metil]-ciclo-hexil)-
 10 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



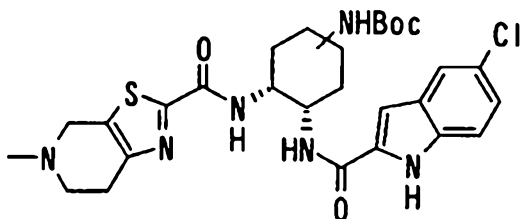
O composto do título foi obtido a partir da amina
 obtida na etapa (2) do Exemplo 80, de uma maneira similar
 àquela do Exemplo 24.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15-2,22 (7H,m), 2,40-2,65 (2H,m), 2,68-
 2,85 (6H,m), 2,92-3,08 (5H,m), 3,10-3,18 (2H,m), 4,08-4,20 (1H,
 m), 4,35-4,51 (2H,m), 7,04 (1H,s), 7,14-7,20 (1H,m), 7,41 (1H,d,
 J=8,8Hz), 7,67 (1H,s), 8,25-8,42 (2H,m), 9,11 (1H,br,s), 9,89
 (1H,s).

20 MS (ESI) m/z: 529 (M+H)⁺.

Exemplo 82

(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato de t-butila (Isômero B) e (3R*,4S*)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato de t-butila (Isômero B):



O composto obtido no Exemplo Referencial (Estereoisômero B) (1,79 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (36 ml), e adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (0,40 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h em uma atmosfera de hidrogênio. Depois de remover o catalisador por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (36 ml), e a esta solução adicionou-se 5-cloro-indol-2-carboxilato de p-nitro-fenila (2,02 g), agitando a mistura por 16 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se acetato de etila e água ao resíduo, para coletar os insolúveis por filtração. O produto foi lavado com acetato de etila, para obter

(3R*,4S*)-3-amino-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato (ou (3R*,4S*)-4-amino-3-{[(5-cloro-

indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato) de t-butila (Isômero B1) (1,49 g). A camada orgânica do filtrado foi lavada com água e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 30:1 → 10:1), para obter (3R*,4S*)-4-amino-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato de t-butila (ou (3R*,4S*)-3-amino-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-carbamato de t-butila) (Isômero B2) (0,37 g).

Um dos compostos do título foi obtido a partir do Isômero B1 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,50 (1H,m), 1,37 (9H,s), 1,50-1,65 (1H,m), 1,75-2,20 (4H,m), 2,37 (3H,s), 2,70-3,00 (4H,m), 3,60-3,80 (3H,m), 4,13 (1H,br,s), 4,43 (1H,br,s), 6,92 (1H,d,J=7,1 Hz), 7,05 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 2,2Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8 Hz), 7,69 (1H,s), 8,15 (1H,d,J=7,8Hz), 8,37 (1H,d,J=7,1Hz), 11,78 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H)⁺.

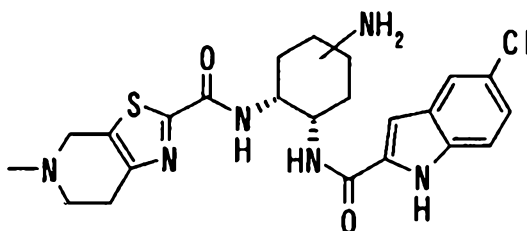
O outro composto do título foi obtido a partir do Isômero B2, da mesma maneira.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (1H,m), 1,35 (9H,s), 1,45-1,60 (1H,m), 1,65-1,75 (1H,m), 1,85-1,95 (1H,m), 2,05-2,20 (2H,m), 2,34 (3H,s), 2,65-2,85 (4H,m), 3,55-3,70 (3H,m), 4,05-4,14 (1H,m), 4,40 (1H,br,s), 6,80 (1H,d,J=7,3Hz), 7,15-7,25 (2H,m), 7,43 (1H,d,J=8,8Hz), 7,73 (1H,d,J=2,0Hz), 8,05 (1H,d,J=6,6Hz), 8,51 (1H,d,J=8,8Hz), 11,82 (1H,s).

MS (FAB) m/z : 587 (M+H)⁺.

Exemplo 83

cloridrato de N-(1R*,2S*)-5-amino-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
5 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (ou N-
(1R*,2S*)-4-amino-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida) (Estereoisômero B):



O composto (Estereoisômero B) (1,11 g) sintetizado
10 a partir do Isômero B1 no Exemplo 82 foi colocado em
suspensão em cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se uma
solução de ácido clorídrico em etanol (20 ml), agitando a
mistura à temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi
removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo
15 foi purificado por filtração em gel (Sephadex LH-20,
metanol), para obter o composto do título (1,05 g).

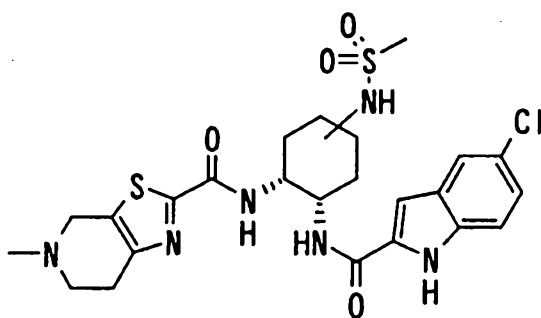
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,55–1,65 (1H,m), 1,75–1,90 (2H,m), 1,95–
2,20 (2H,m), 2,20–2,40 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,10–3,20 (1H,m),
3,20–3,50 (3H,m), 3,65–3,75 (1H,m), 4,10–4,20 (1H,m), 4,35–
20 4,50 (1H,m), 4,55–4,65 (1H,m), 4,65–4,75 (1H,m), 7,07 (1H,s),
7,17 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,s),
8,05–8,30 (3H,br), 8,40–8,50 (2H,m), 11,70–11,90 (2H,m).

MS (FAB) m/z : 487 (M+H)⁺.

Exemplo 84

N-{(1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-
 [(metil-sulfonil)-amino]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-
 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida ou N-
 5 {(1R*,2S*)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-
 [(metil-sulfonil)-amino]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-
 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida

(Estereoisômero B):



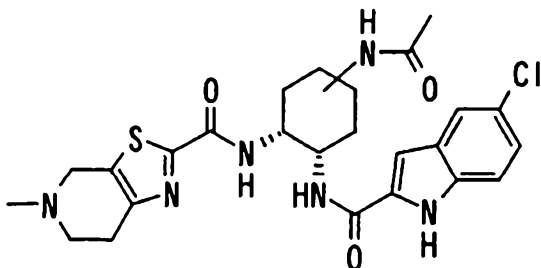
O composto obtido no Exemplo 83 (0,20 g) foi
 10 colocado em suspensão em cloreto de metileno (7 ml), e
 adicionou-se trietil-amina (0,16 ml) e cloreto de metano-
 sulfonila (28 µl), agitando a mistura à temperatura ambiente
 por 20 h. Depois de diluir a mistura da reação com cloreto
 de metileno, ela foi lavada com uma solução aquosa de
 15 hidróxido de sódio e secada sobre sulfato de sódio anidro.
 O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
 e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
 coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 30:1 →
 15:1), para obter o composto do título (67,9 g).
 20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,55 (1H,m), 1,65–1,85 (2H,m), 1,90–
 2,05 (2H,m), 2,15–2,25 (1H,m), 2,41 (3H,s), 2,75–2,95 (4H,m),

2,92 (3H,s), 3,55-3,80 (3H,m), 4,10-4,20 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 7,08 (1H,s), 7,15-7,20 (2H,m), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,s), 8,27 (1H,d,J=7,3Hz), 8,33 (1H,d,J=8,1Hz), 11,77 (1H,s).
MS (FAB) m/z: 565 (M+H)⁺.

5

Exemplo 85

N-((1R*,2S*)-5-acetil-amino-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida ou N-
((1R*,2S*)-4-acetil-amino-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-
10 carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida
(Estereoisômero B):



O composto (Estereoisômero B) (0,20 g) obtido no Exemplo 83 foi colocado em suspensão em cloreto de metileno (7 ml), e adicionou-se trietil-amina (0,16 ml) e anidrido acético (34 µl), agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h. Adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa de hidróxido de sódio à mistura da reação, para separar os insolúveis por filtração. A camada orgânica do filtrado foi lavada com água e secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão

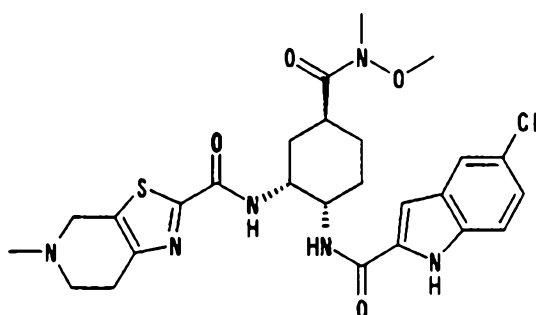
reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 15:1 → 10:1), para obter o composto do título (0,12 g).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,50 (1H,m), 1,55-1,70 (1H,m), 1,80 (3H,s), 1,80-2,05 (3H,m), 2,05-2,20 (1H,m), 2,47 (3H,s), 2,80-3,00 (4H,m), 3,75-4,00 (3H,m), 4,15-4,30 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 7,07 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,8,1,OH₂), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,s), 7,89 (1H,d,J=7,3Hz), 8,24 (1H,d,J=8,1Hz), 8,31 (1H,
10 d,J=7,3Hz), 11,77 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 528 (M+H)⁺.

Exemplo 86

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-{[metóxi-(metil)-amino]-carbonil}-ciclo-
15 hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 58 (250 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (5 ml), e adicionou-se cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (142 mg), cloridrato
20 de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (111 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (89 mg) e N-metil-

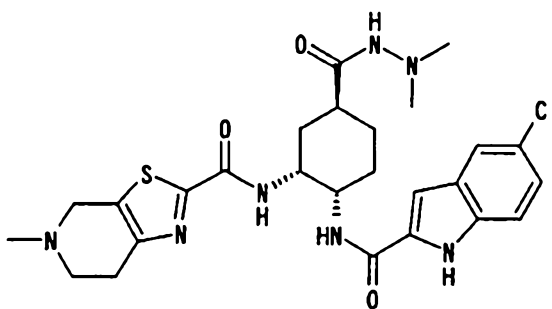
morfolina (213 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 19 h. Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se uma solução aquosa de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir a extração com acetato de etila. Depois de lavar a camada orgânica resultante com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secar sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3 → 23:2), para obter um sólido amorfo incolor (179 mg). Este produto foi dissolvido em metanol/tetraidrofurano, e adicionou-se uma solução (960 ml) de ácido clorídrico 1 N em etanol, para obter o composto do título.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,57–1,91 (4H,m), 1,96–2,00 (1H,m), 2,10–2,21 (1H,m), 2,92 (3H,s), 2,93–3,03 (2H,m), 3,08 (3H,s), 3,10–3,28 (2H,m), 4,16–4,19 (1H,m), 4,50–4,52 (1H,m), 4,69 (1H,br,s), 7,06 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 1,5Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,s), 8,33 (1H,br,s), 8,41 (1H,d,J=7,8Hz), 11,81 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 559 (M+H)⁺.

Exemplo 87

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(2,2-dimetil-hidrazino)-carbonil]-ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 58 e N,N-dimetil-hidrazina, de uma maneira similar àquela do Exemplo 57.

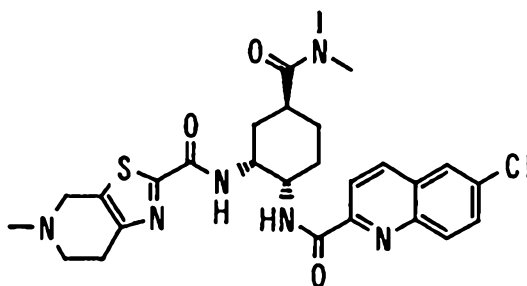
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,49–1,54 (1H,m), 1,76–1,81 (2H,m), 1,89–
 5 1,93 (2H,m), 2,07–2,17 (1H,m), 2,33–3,60 (14H,m), 4,15–4,19 (1H,m), 4,40–4,47 (2H,m), 4,70–4,72 (1H,m), 7,04 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,5, 2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,5Hz), 7,70 (1H,s), 8,17–8,22 (1H,m), 8,41–8,43 (1H,m), 11,80 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 558 (M+H)⁺.

10

Exemplo 88

cloridrato de 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-2-quinolino-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 145 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49, e depois condensando este composto com o

5 composto obtido no Exemplo Referencial 10.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,75-1,90 (3H,m), 1,90-2,00 (1H,m), 2,00-2,20 (1H,m), 2,80 (3H,s), 2,90 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,10-3,30 (5H,m), 3,56 (1H,br), 4,10-4,20 (1H,m), 4,40-4,70 (2H,m), 7,88 (2H,s), 8,15 (1H,d,J=8,6Hz), 8,22 (1H,s),

10 8,52 (1H,d,J=8,6Hz), 8,72 (1H,d,J=8,3Hz), 8,89 (1H,d,J=8,3Hz).

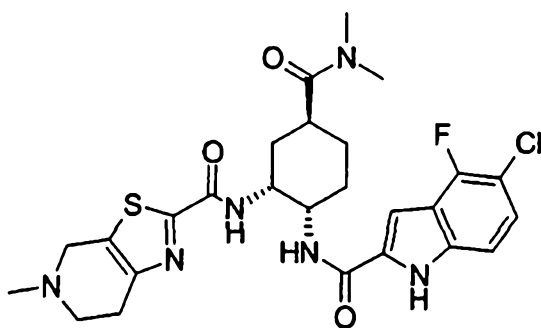
MS (FAB) m/z: 555 (M+H)⁺.

Exemplo 89

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-4-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-

15 hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-

carboxamida:



O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 144 com o composto obtido no Exemplo Referencial 274, de uma maneira similar

20 àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 91, e

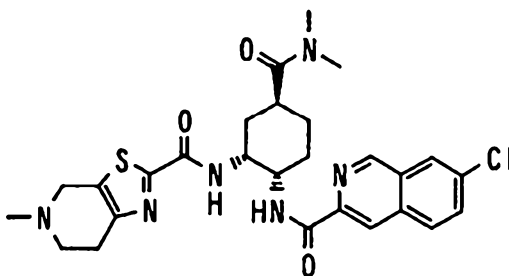
tratando o composto resultante com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano, e depois com o composto obtido no Exemplo Referencial 10.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,24-1,98 (6H,m), 2,33-3,33 (6H,m), 2,81 (3H,s), 2,90 (3H,s), 2,99 (3H,s), 4,12 (1H,br,s), 4,30-4,70 (1H,m), 4,60 (1H,br,s), 7,21 (1H,s), 7,27 (2H,br,s), 8,37 (1H,d, J=8,1Hz), 8,43 (1H,d, J=7,6Hz), 12,11 (1H,s).

MS (FAE) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 90

10 cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-isoquinolino-3-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o
15 composto obtido no Exemplo Referencial 146 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, de uma maneira similar àquela do Exemplo 49, e depois condensando este composto com o composto obtido no Exemplo Referencial 10.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,65 (1H,m), 1,70-1,85 (3H,m), 1,95-
20 2,10 (1H,m), 2,10-2,20 (1H,m), 2,80 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,96 (3H,s), 2,95-3,10 (1H,m), 3,10-3,40 (3H,m), 3,70-3,80 (1H,m),

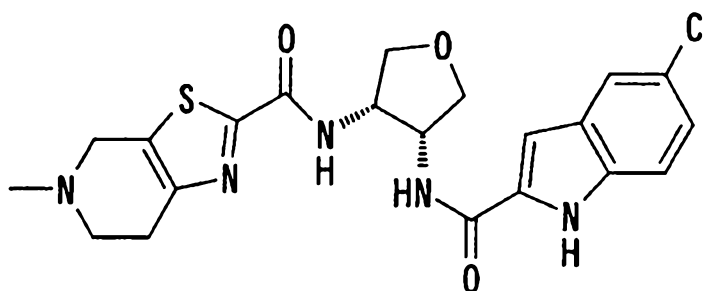
4,20-4,30 (1H,m), 4,40-4,60 (2H,m), 4,65-4,80 (1H,m), 7,83-7,93 (1H,m), 8,26 (1H,d,J=8,8Hz), 8,38 (1H,s), 8,60 (1H,s), 8,85-9,00 (2H,m), 9,30-9,40 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H)⁺.

5

Exemplo 91

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-tetraidrofuran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 10 (0,1 g), adicionou-se sucessivamente 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (78 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (0,2 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 172 (0,12 g) em N,N-dimetil-formamida (20 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 dia. Depois de concentrar a mistura da reação, diluir o resíduo resultante com clorofórmio:metanol 9:1, e lavar com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

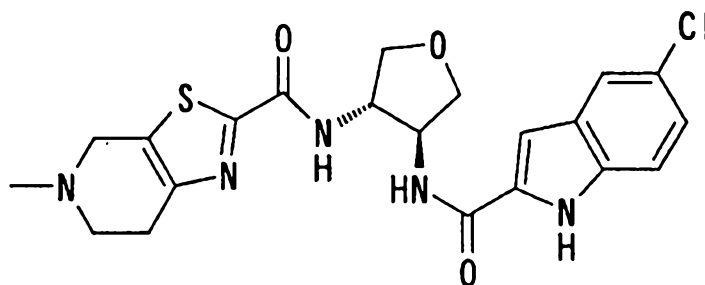
por cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 95:5), para obter uma base livre do composto do título. Este produto foi tratado com uma solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título (0,1 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,50 (3H,s), 2,70-2,90 (4H,m), 3,67 (1H,s), 3,70 (1H,s), 3,86 (1H,dd,J=9,2,6,3Hz), 3,97 (1H,dd,J=9,7,4,1Hz), 4,15 (1H,dd,J=9,7,5,8Hz), 4,24 (1H,dd,J=9,2,7,0Hz), 4,75-4,89 (1H,m), 4,92-5,03 (1H,m), 6,88 (1H,s), 7,20 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,33 (1H,d,J=8,8Hz), 7,35-7,43 (1H,m), 7,58 (1H,d,J=2,0Hz), 7,64 (1H,d,J=7,1Hz), 9,38 (1H,s).

N5 (FAB) m/z: 460 (M+H⁺).

Exemplo 92

N-((3S,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-tetraidrofuran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 183, de acordo com os processos do Exemplo Referencial 172 e do Exemplo 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,51 (3H,s), 2,83 (2H,t,J=5,3Hz), 2,93 (2H,t,J=5,3Hz), 3,72 (2H,s), 3,78-3,89 (2H,m), 4,31 (1H,dd,J=9,2,7,

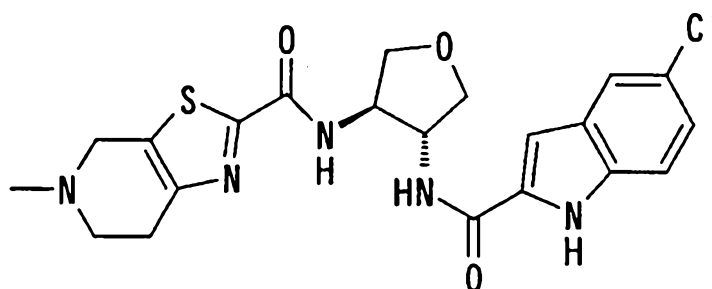
3Hz), 4,41-4,56 (2H,m), 4,63-4,75 (1H,m), 6,88 (1H,s), 7,22 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,32 (1H,d,J=8,8Hz), 7,35-7,46 (1H,m), 7,55 (1H,d,J=7,1Hz), 7,60 (1H,d,J=2,0Hz), 9,38 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 460 (M+H⁺).

5

Exemplo 93

cloridrato de N-((3R,4R)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
amino}-tetraidrofuran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

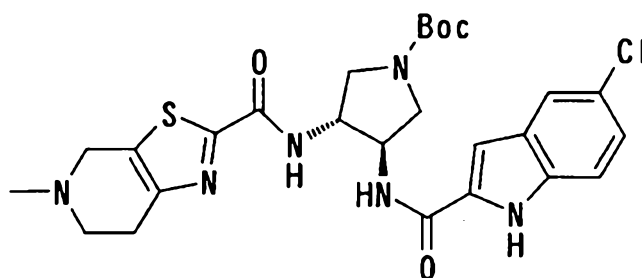


O composto do título foi obtido a partir do
 10 composto obtido no Exemplo Referencial 187, de acordo com os
 processos do Exemplo Referencial 172 e do Exemplo 91.

¹H-NMR e MS (FAB): Iguais àquelas do enantiômero no Exemplo
 92.

Exemplo 94

15 (3R,4R)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-pirrolidino-1-carboxilato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 193 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de acordo com o processo do Exemplo 91.

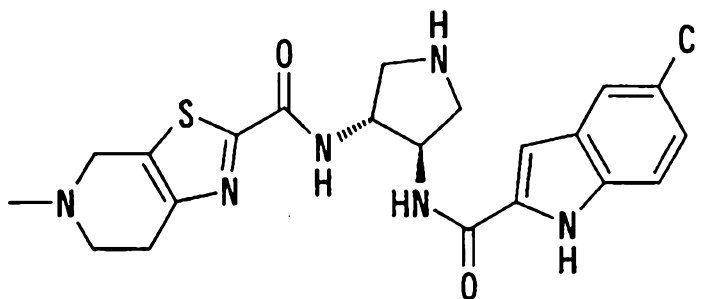
5 Ponto de fusão: 190-192 °C

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,46 (3H, s), 2,74-2,81 (4H, m), 3,24-3,37 (2H, m), 3,54-3,70 (2H, m), 3,96-4,00 (1H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 4,77-4,82 (1H, m), 6,79, 6,87 (total 1H, cada s), 7,12-7,95 (5H, m), 9,91, 9,97 (total 1H, cada s).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H⁺).

Exemplo 95

cloridrato de N-((3R,4R)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-pirrolidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 94 (170 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (3 ml), e adicionou-se ácido trifluor-acético (2 ml) à temperatura ambiente, agitando a mistura por 1 h. Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se clorofórmio e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica

resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (clorofórmio:metanol:água 7:3:1 - camada inferior). Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico em metanol ao produto resultante pretendido, para obter o composto do título (90 mg), como um cloridrato (a RMN foi medida na forma de uma base livre).

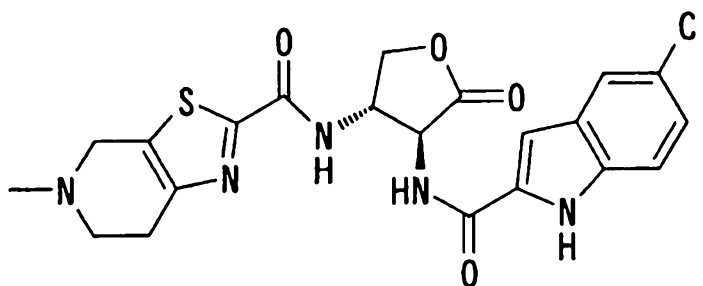
Ponto de fusão: 248-250 °C (decomposto).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,44 (3H, s), 2,70-2,80 (4H, m), 2,97-3,05 (2H, m), 3,46-3,68 (4H, m), 4,49-4,52 (1H, m), 4,60-4,65 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,44 (1H, s), 7,89 (2H, br), 10,51 (1H, br).

MS (FAB) m/z: 459 (M+H⁺).

Exemplo 96

cloridrato de N-((3S,4S)-4-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-5-oxotetraidrofurano-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido removendo o grupo t-butóxi-carbonila do composto obtido no Exemplo Referencial

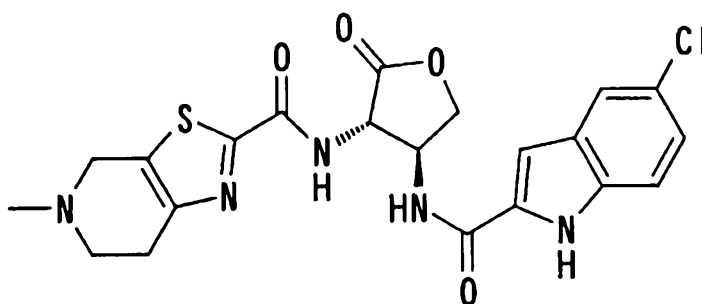
196, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69, e reagindo o produto resultante com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,90 (3H, s), 3,02-3,17 (2H, m), 3,23-3,34 (4H, m), 4,20 (1H, t, J=8,6 Hz), 4,61 (1H, t, J=8,6 Hz), 4,92-5,01 (1H, m), 5,14-5,26 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,27 (1H, d, J=6,8 Hz), 9,35 (1H, d, J=6,8 Hz), 11,22-11,33 (1H, m), 11,89 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 474 (M+H⁺).

Exemplo 97

15 cloridrato de N-((3S,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-2-oxotetraidrofurano-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



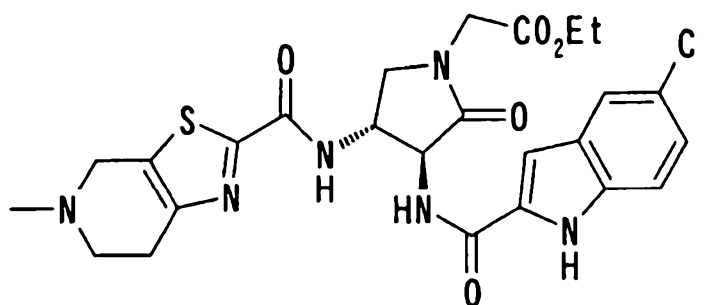
O composto do título foi obtido removendo o grupo t-butoxi-carbonila do composto obtido no Exemplo Referencial 197, de uma maneira similar àquela do Exemplo Referencial 69, e reagindo o produto resultante com o ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,52 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,23 (1H, t, J=8,6 Hz), 4,40-4,53 (1H, m), 4,96 (1H, dd, J=10,8, 5,2 Hz), 5,16 (1H, dd, J=9,2, 7,3 Hz), 7,01 (1H, s), 7,25 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J=5,4 Hz), 8,51-8,63 (1H, m), 9,22 (1H, s).

MS (FAE) m/z: 474 (M+H⁺).

Exemplo 98

cloridrato de (3S,4R)-2-(3-{[(5-cloro-indol-2-il)-
 10 carbonil]amino}-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-
c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-
acetato de etila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 199 e do composto
 15 obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. A RMN foi medida na forma de uma base livre.

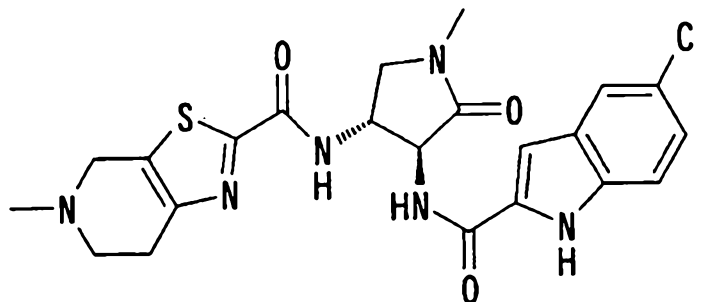
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,35 (3H, s), 2,71-2,84 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,40 (1H, d, J=10,3 Hz), 3,61 (2H, d, J=10,8 Hz), 3,84 (1H, dd, J=10,3, 5,6 Hz), 4,01-4,23 (4H, m), 4,80-4,94 (1H, m), 5,04 (1H, t, J=8,6 Hz), 7,01 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J=

8,8, 2,0Hz), 7,40 (1H,d,J=8,8Hz), 7,69 (1H,d,J=2,0Hz), 8,73 (1H,d,J=8,6Hz), 8,90 (1H,d,J=8,8Hz), 11,86 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H⁺).

Exemplo 99

5 N-((3S,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



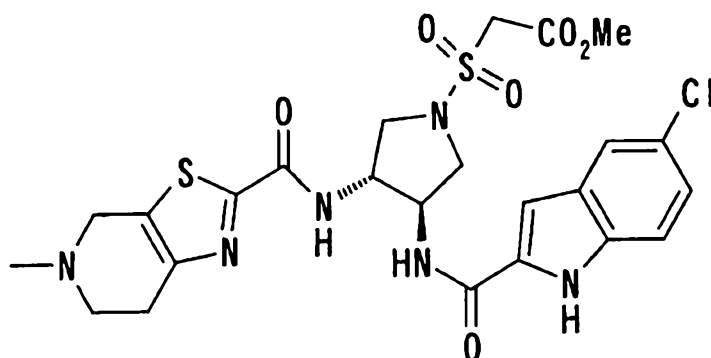
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 201 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,49 (3H,s), 2,77-2,82 (2H,m), 2,86-2,91 (5H,m), 3,69 (2H,d,J=1,2Hz), 4,39-4,54 (3H,m), 4,93-4,98 (1H,m), 6,98 (1H,d,J=1,2Hz), 7,05-7,34 (3H,m), 7,63 (1H,d,J=2,0Hz), 8,11 (1H,d,J=7,8Hz), 9,00 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 487 (M+H⁺).

Exemplo 100

20 2-[(3R,4R)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-il)-sulfonil]-acetato de metila:



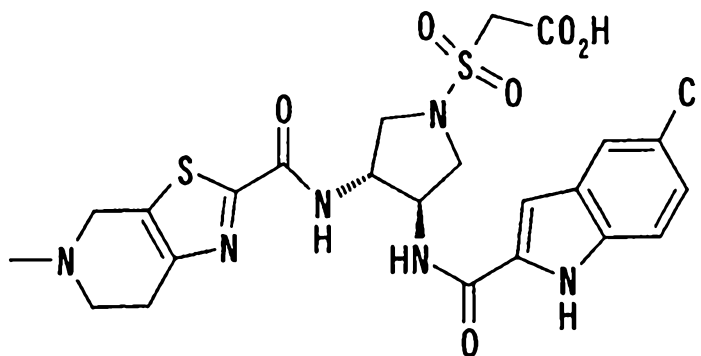
O composto obtido no Exemplo 95 (230 mg) e trietil-amina (0,10 ml) foram dissolvidos em cloreto de metileno (6,9 ml), e a mistura foi resfriada com gelo. Adicionou-se cloreto de metóxi-carbonil-metano-sulfonila
 5 (*Synthesis*, página 321, 1975) (105 mg), e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A mistura da reação foi diluída com clorofórmio, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio
 10 anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (clorofórmio:metanol 20:1), e pulverizado com metanol/água, para obter o composto do título (150 mg).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 2,76–2,86 (4H, m), 3,49–3,73 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,94–3,98 (1H, m), 4,08–4,11 (1H, m), 4,13 (2H, s), 4,69–4,72 (1H, m), 4,88–4,91 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,12–7,15 (1H, m), 7,27–7,28 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,81–7,86 (2H, m), 9,92 (1H, s).

20 MS (FAB) m/z: 595 (M+H⁺).

Exemplo 101

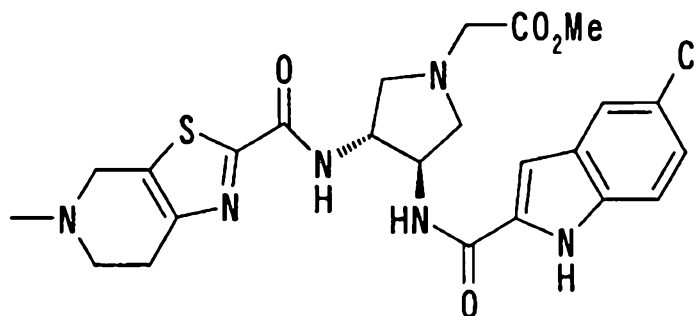
ácido 2-[(3R,4R)-3-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-il)-sulfonil]-acético:



- 5 O composto obtido no Exemplo 100 (100 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (4 ml)/água (1 ml), e a mistura foi resfriada com gelo. Adicionou-se hidróxido de lítio monoidratado (7,8 mg), e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4 h.
- 10 Depois de neutralizar a mistura da reação com ácido clorídrico 1 N, ela foi concentrada. Os depósitos foram coletados por filtração, lavados com água e etanol a 50%, e secados por toda a noite a 50 °C sob pressão reduzida, para obter o composto do título (87 mg).
- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 2,92 (4H, s), 3,34-3,43 (4H, m), 3,76-3,85 (2H, m), 4,27 (cada 1H, AB tipo d, J=14,5 Hz), 4,65-4,71 (1H, m), 4,78-4,84 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,72 (1H, s), 8,87 (1H, d, J=7,8 Hz), 9,12 (1H, d, J=8,2 Hz), 11,83 (1H, s).

Exemplo 102

2-((3R,4R)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-il)-acetato de metila:



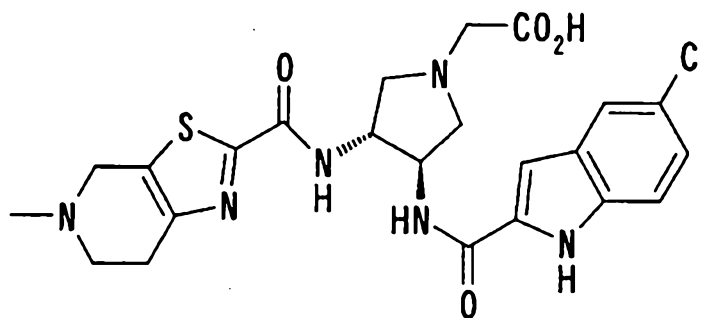
5 O composto obtido no Exemplo 95 (230 mg) e carbonato de potássio (90 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (4,6 ml), e a mistura foi resfriada com gelo. Adicionou-se bromo-acetato de metila (0,062 ml), e a mistura resultante foi agitada por 45 min. A mistura da
10 reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em
15 sílica-gel (clorofórmio:metanol 10:1), e pulverizado com metanol/água, para obter o composto do título (190 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,35 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,73–2,95 (4H, m), 3,34–3,42 (2H, m), 3,46 (2H, q, J=6,5 Hz), 3,67 (2H, q, J=6,5 Hz), 3,75 (3H, s), 4,57–4,71 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,10–7,13 (1H, m),
20 7,31 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,53 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J=6,8 Hz), 10,22 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 531 ($M+H^+$).

Exemplo 103

5 ácido 2-((3R,4R)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-il)-acético:

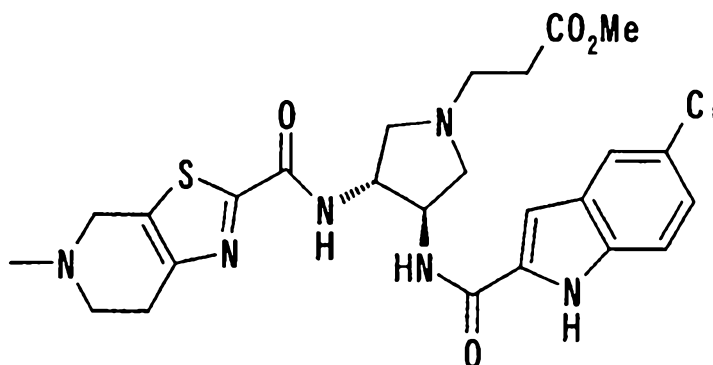


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 102, de uma maneira similar àquela do Exemplo 101.

10 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,42 (3H,s), 2,69–2,87 (6H,m), 3,13 (1H,t, $J=9,0$ Hz), 3,22 (1H,t, $J=9,0$ Hz), 3,33 (cada 1H,AB tipo d, $J=6,8$ Hz), 3,72 (2H,s), 4,53–4,60 (1H,m), 4,65–4,72 (1H,m), 7,16–7,20 (2H,m), 7,42 (1H,d, $J=8,8$ Hz), 7,70 (1H,s), 8,85 (1H,d, $J=7,5$ Hz), 9,00 (1H,d, $J=8,3$ Hz), 11,79 (1H,s).

15 Exemplo 104

3-((3R,4R)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-il)-propionato de metila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 95 e de 3-bromo-propionato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 102.

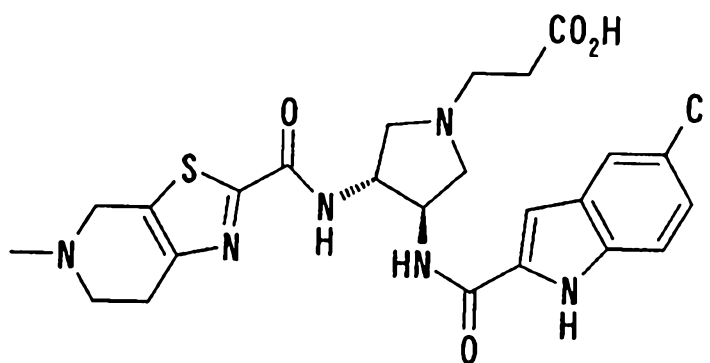
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,96–2,20 (2H,m), 2,49 (3H,s), 2,61–2,96 (8H,m), 3,17–3,21 (2H,m), 3,62–3,72 (2H,m), 3,69 (3H,s), 4,46–4,49 (1H,m), 4,56–4,61 (1H,m), 6,87 (1H,s), 7,05–7,14 (1H,m), 7,32 (1H,d,J=9,2Hz), 7,53 (1H,s), 7,65–7,71 (2H,m), 10,02 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 545 (M+H⁺).

10

Exemplo 105

ácido 3-((3R,4R)-3-([(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-4-([(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-pirrolidin-1-il)-propiônico:

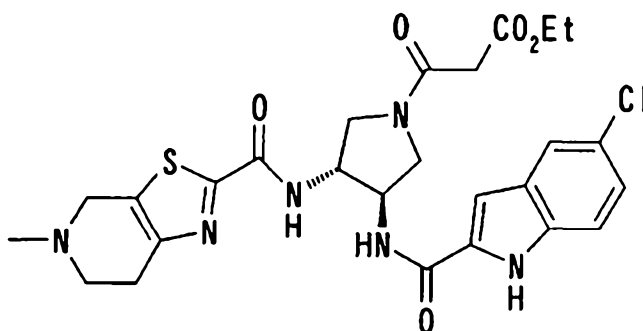


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 104, de uma maneira similar àquela do Exemplo 101.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,38 (3H, s), 2,39–2,84 (10H, m), 2,93 (1H, t, J=8,8 Hz), 3,05 (1H, t, J=8,8 Hz), 3,65 (2H, s), 4,51–4,56 (1H, m), 4,63–4,68 (1H, m), 7,16–7,19 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,81 (1H, d, J=7,8 Hz) 8,97 (1H, d, J=8,3 Hz), 11,75 (1H, s).

Exemplo 106

3-((3R,4R)-3-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-il)-3-oxopropionato de etila:

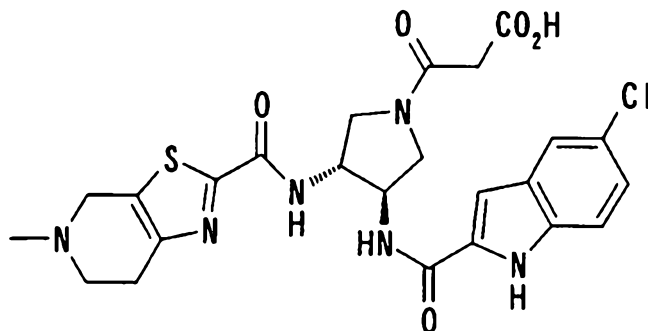


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 95 e de cloreto de etil-manolila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,37 (3H, s), 2,73–2,75 (2H, m), 2,82–2,84 (2H, m), 3,35–3,38 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,68–3,83 (2H, m), 3,91–4,00 (2H, m), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,61–4,84 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72 (1H, s), 8,73 (1H, t, J=9,0 Hz), 9,10 (1H, d, J=9,0 Hz), 11,79 (1H, s).

Exemplo 107

ácido 3-((3R,4R)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-il)-3-oxopropiônico:

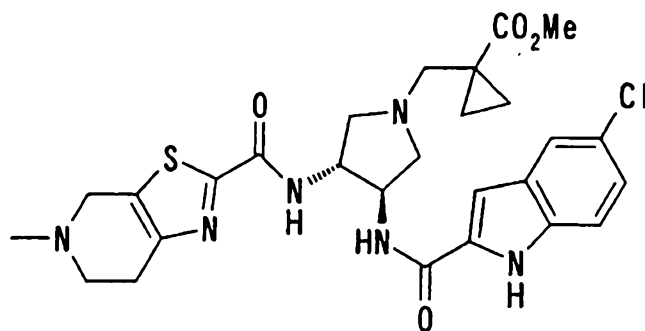


5 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 106, de uma maneira similar àquela do Exemplo 101.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,39(3H,s), 2,77(2H,s), 2,85(2H,s), 3,29-3,55 (4H,m), 3,68 (2H,s), 3,82-4,01 (2H,m), 4,62-4,68(1H,m),
 10 4,77-4,86 (1J-1,m), 7,14(1H,s), 7,18(1H,d,J=8,8Hz), 7,41(1H,d,J=8,8Hz), 7,72(1H,s), 8,75(1H,t,J=8,8Hz), 9,12(1H,d,J=7,8 Hz), 11,81(1H,s).

Exemplo 108

1-[[(3R,4R)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-
 15 [[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-il)-metil]-ciclo-propano-carboxilato de metila:



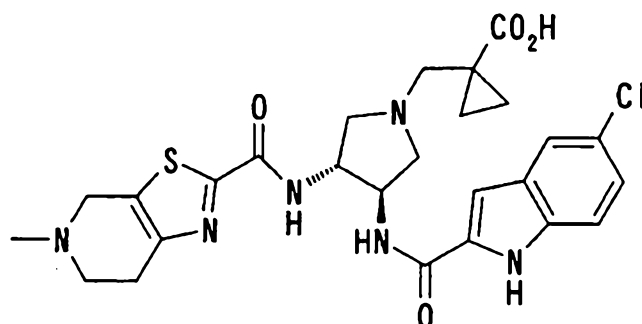
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 95 e de 1-(bromo-etil)-ciclopropano-carboxilato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 102.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0,78-0,79 (2H,m), 1,24-1,26 (2H,m), 2,49 (3H,s), 2,62-2,88 (6H,m), 3,20-3,28 (2H,m), 3,66 (3H,s), 3,61-3,75 (4H,m), 4,45-4,62 (2H,m), 6,86 (1H,s), 7,12-7,15 (1H,m), 7,24-7,28 (1H,m), 7,52 (1H,d,J=8,5Hz), 7,54 (1H,s), 7,69 (1H,d,J=8,0 Hz), 10,00 (1H,s).

10 MS (ESI) m/z: 571 (M+H⁺).

Exemplo 109

ácido 1-[(3R,4R)-3-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidín-1-il)-metil]-ciclo-propano-
carboxílico:

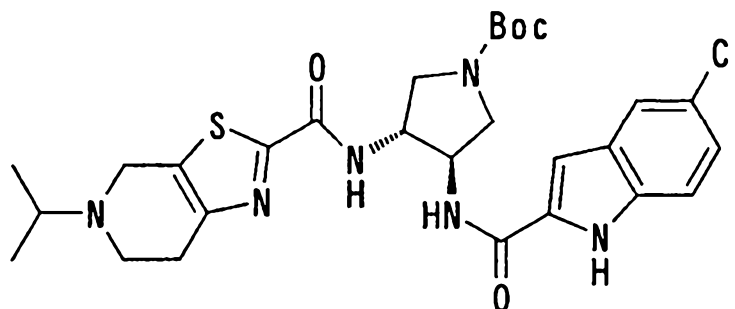


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 108, de uma maneira similar àquela do Exemplo 101.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,73-0,78 (2H,m), 1,04-1,07 (2H,m), 2,37 (3H,s), 2,65-2,84 (6H,m), 3,11-3,20 (4H,m), 3,64 (2H,s), 4,59-4,74 (2H,m), 7,16 (1H,s), 7,17 (1H,d,J=8,5Hz), 7,40 (1H,d,J=8,5 Hz), 7,70 (1H,s), 8,84 (1H,d,J=7,5Hz), 9,12 (1H,d,J=7,5Hz), 11,77 (1H,s).

Exemplo 110

10 (3R,4R)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidino-1-carboxilato de t-butila:



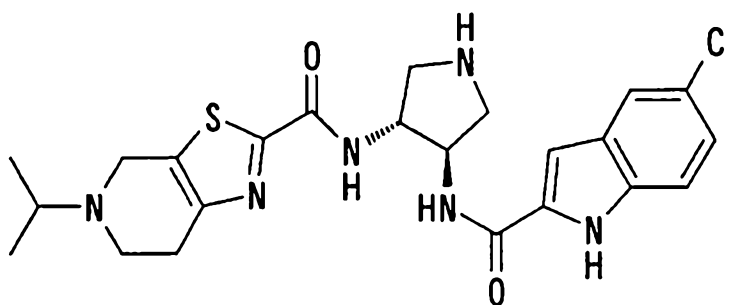
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 193 e no Exemplo Referencial 148, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,12 (6H,d,J=6,6Hz), 1,47 (9H,s), 2,83-2,88 (4H,m), 2,94-2,99 (1H,m), 3,20-3,29 (1H,m), 3,31-3,42 (1H,m), 3,75-3,81 (2H,m), 3,98 (1H,t,J=8,5Hz), 4,15-4,35 (2H,m), 4,50-

4,65 (1H,m), 6,85,6,91 (total 1H,cada s), 7,15-7,90 (5H,m),
9,41, 9,50 (total 1H,cada s).

Exemplo 111

5 N-((3R,4R)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-
pirrolidin-3-il)-5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-
c]-piridino-2-carboxamida:

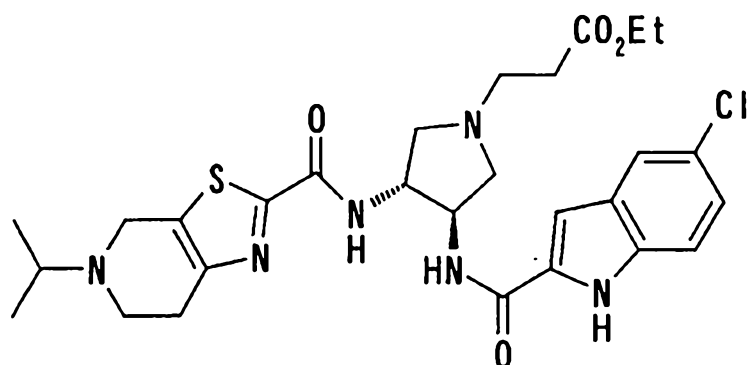


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 110, de uma maneira similar àquela do Exemplo 95.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (6H,d,J=6,3Hz), 2,85 (4H,br,s), 2,96-
3,05 (3H,m), 4,51-4,52 (1H,m), 4,76-4,80 (2H,m), 5,36-5,39
(2H,m), 5,53-5,58 (1H,m), 7,17-7,19 (1H,m), 7,27-7,31 (2H,m),
7,57 (1H,s), 7,64 (2H,br), 9,82 (1H,br).

Exemplo 112

15 3-((3R,4R)-3-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[(5-
isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-
carbonil]-amino)-pirrolidin-1-il)-propionato de etila:



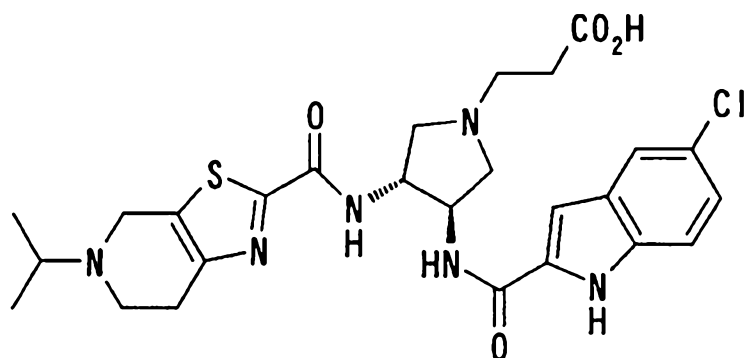
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 111 e 3-bromopropionato de etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 102.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,51 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,63 (1H, dd, J=9,5, 6,5 Hz), 2,73–2,91 (6H, m), 2,95–3,02 (1H, m), 3,22 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,81 (cada 1H, AB tipo d, J=14,5 Hz), 4,16 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,40–4,45 (1H, m), 4,52–4,59 (1H, m), 6,88 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,17–7,19 (1H, m), 7,30–7,32
10 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, s), 9,56 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H⁺).

Exemplo 113

ácido 3-((3R,4R)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-il)-propiônico:

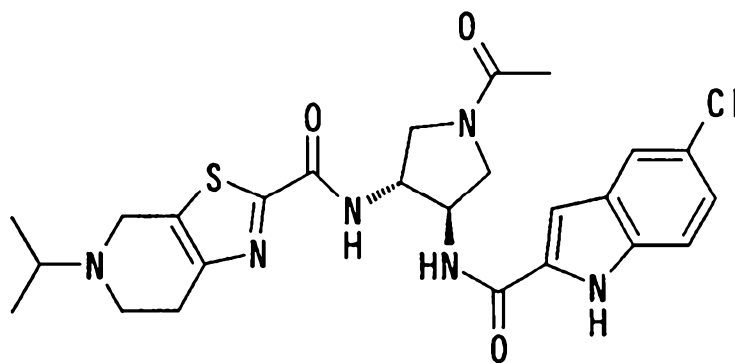


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 112, de uma maneira similar àquela do Exemplo 101.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,04 (6H, d, J=6,6 Hz), 2,40 (2H, q, J=7,0 Hz),
 5 2,50 (4H, s), 2,60–2,74 (4H, m), 2,90–2,94 (2H, m), 3,02–3,06 (1H, m), 3,20–3,35 (2H, m), 4,50–4,53 (1H, m), 4,61–4,65 (1H, m), 7,15–7,18 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,78 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,90 (1H, d, J=8,0 Hz), 11,73 (1H, s).

Exemplo 114

10 cloridrato de N-((3R,4R)-1-acetil-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidin-3-il)-5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 111 e anidrido
 15 acético, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 254–258 °C (decomposto).

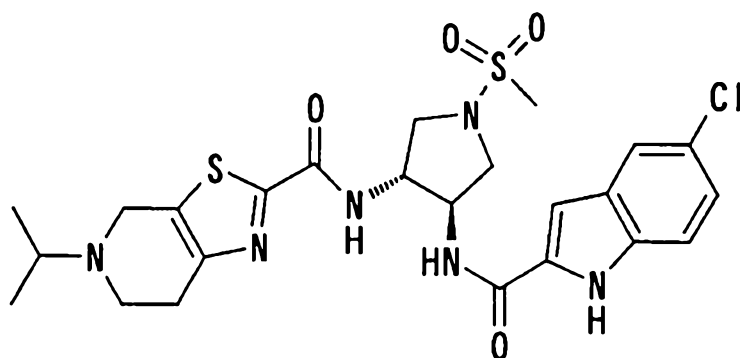
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,34–1,37 (6H, m), 1,96 (3H, s), 3,30–3,55 (5H, m), 3,66–3,82 (3H, m), 3,95 (1H, q, J=8,3 Hz), 4,45–4,82 (4H, m), 7,15 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=9,0 Hz),
 20 7,71 (1H, s), 8,75–8,81 (1H, m), 9,21 (1H, d, J=8,0 Hz), 11,32 (1H,

br), 11,83 (1H, d, J=7, 3Hz).

MS (FAB) m/z: 529 (M+H⁺).

Exemplo 115

cloridrato de N-((3R,4R)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
5 amino}-1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-5-isopropil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
composto obtido no Exemplo Referencial 111 e cloreto de
10 metano-sulfonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo
100.

Ponto de fusão: 200-235 °C (decomposto).

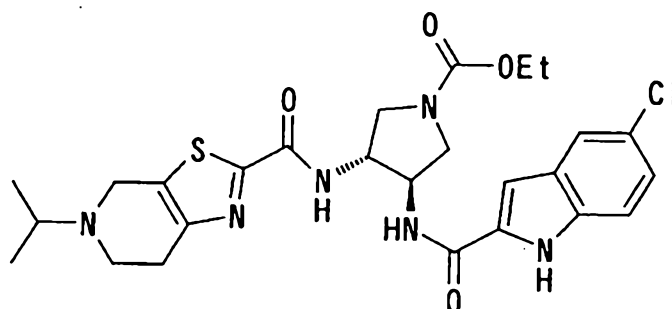
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32-1,36 (6H, m), 3,32 (3H, s), 3,43-3,46
(5H, m), 3,68-3,75 (4H, m), 4,48 (1H, m), 4,62-4,72 (2H, m), 4,83
15 (1H, t, J=5,5Hz), 7,14 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=8,6Hz), 7,40 (1H, d,
J=8,6Hz), 7,72 (1H, s), 8,82 (1H, br), 9,20 (1H, d, J=8,3Hz), 11,30
(1H, br), 11,86 (1H, d, J=7,5Hz).

MS (FAB) m/z: 565 (M+H⁺).

Exemplo 116

20 cloridrato de (3R,4R)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
amino}-4-{[(5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-

piridin-2-il)-carbonil]-amino}-pirrolidino-1-carboxilato de etila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 111 e cloro-formiato de etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

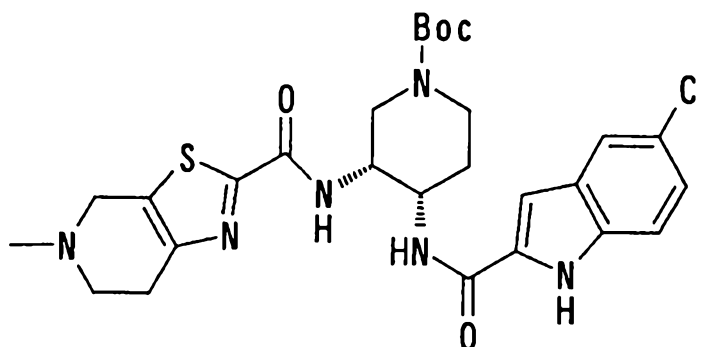
Ponto de fusão: 225-228 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H,t,J=7,0Hz), 1,31-1,37 (6H,m), 3,33-3,45 (5H,m), 3,66-3,75 (4H,m), 4,05 (2H,q,J=7,0Hz), 4,45-4,77 (4H,m), 7,15 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,d,J=2,0Hz), 8,77 (1H,d,J=7,0Hz), 9,20 (1H,d,J=8,0Hz), 11,30 (1H,br), 11,83 (1H,d,J=7,5Hz).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H⁺).

Exemplo 117

(3R*,4S*)-4-([(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-3-([(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-piperidino-1-carboxilato de t-butila:

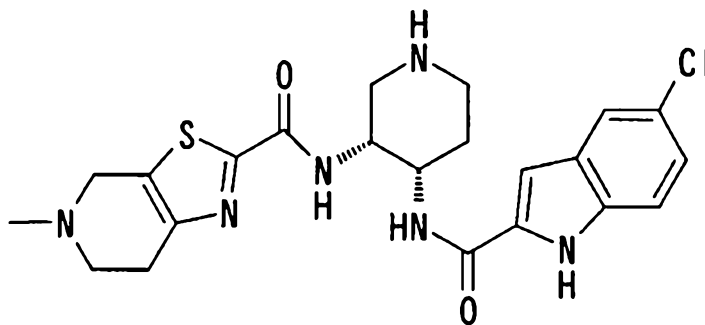


O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 207 e no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. Ponto de fusão: 152-154 °C (decomposto).

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53(9H,s), 1,62-1,80(1H,m), 2,23-2,30(1H,m), 2,52(3H,s), 2,75-3,05(5H,m), 3,10-3,25(1H,m), 3,68-3,82(2H,m), 4,15-4,45(4H,m), 6,89(1H,s), 7,19(1H,dd,J=8,8, 1,8 Hz), 7,32(1H,d,J=8,8Hz), 7,92(1H,d,J=1,8Hz), 7,75(1H,br,s), 8,21(1H,br,s), 9,39(1H,s).
- 10 MS (ESI) m/z: 573(M+H)⁺.

Exemplo 118

dicloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



- 15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 117, de uma maneira similar àquela do Exemplo 95.

Ponto de fusão: 240-258 °C (decomposto).

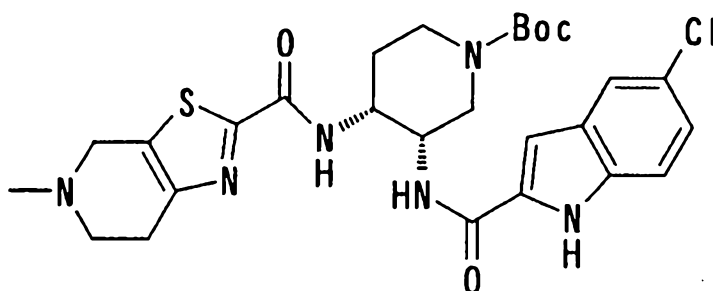
- RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,85-2,00(1H,m), 2,05-2,20(2H,m), 2,93
 20 (3H,s), 3,05-3,60(7H,m), 3,65-3,75(1H,m), 4,10-4,52(2H,m), 4,60-4,75(2H,m), 7,10-7,21(2H,m), 7,43(1H,d,J=8,6Hz), 7,70

(1H, s), 8,50 (1H, br, d, J=7,8Hz), 8,90-9,05 (2H, m), 9,27 (1H, br, s), 11,9 (1H, br, d, J=13,4Hz).

MS (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺.

Exemplo 119

- 5 (3R*,4S*)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidino-1-carboxilato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 208 e ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

Ponto de fusão: 187-189 °C (decomposto).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,72-1,90 (1H, m), 2,00 (1H, br, s), 2,00-2,10 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,60-2,70 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,23 (1H, t, J=10,8Hz), 3,35-3,50 (1H, m), 3,50-3,72 (2H, m), 3,90-4,20 (2H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 6,85 (1H, d, J=1,5Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,8,1,9Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,58 (1H, d, J=1,9Hz), 10,17 (1H, s).

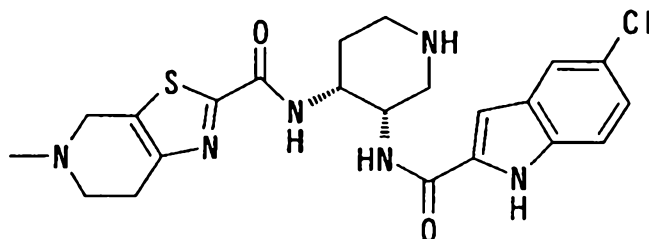
MS (ESI) m/z: 573 (M+H⁺).

20

Exemplo 120

dicloridrato de N-((3R*,4S*)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-

carbonil]-amino)-piperidin-4-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
5 composto obtido no Exemplo 119, de uma maneira similar
àquela do Exemplo 95.

Ponto de fusão: 276-278 °C (decomposto).

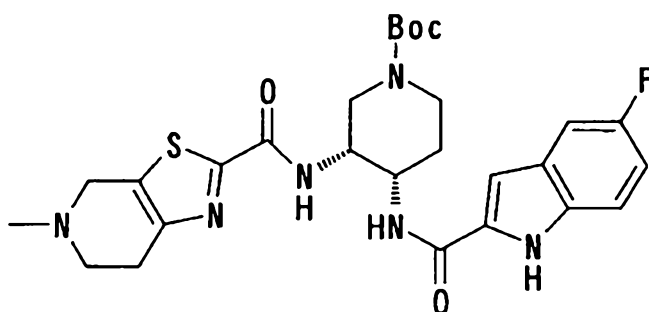
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,77-1,88 (1H,m), 2,40-2,50 (2H,m), 2,89
(3H,s), 2,90-3,20 (4H,m), 3,30-3,50 (2H,m), 3,63 (1H,br,s),
10 4,33-4,47 (2H,m), 4,62-4,75 (2H,m), 7,18 (1H,dd,J=8,8, 1,9Hz),
7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,48 (1H,br,s), 7,71 (1H,d,J=1,9Hz), 8,66
(1H,br,s), 8,95 (1H,d,J=8,1Hz), 9,20-9,30 (1H,m), 9,45-9,70
(1H,m), 11,61 (1H,s), 11,90 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺.

15

Exemplo 121

(3R*,4S*)-4-([(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino)-3-([(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-il)-carbonil]-amino)-piperidino-carboxilato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 209 e no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

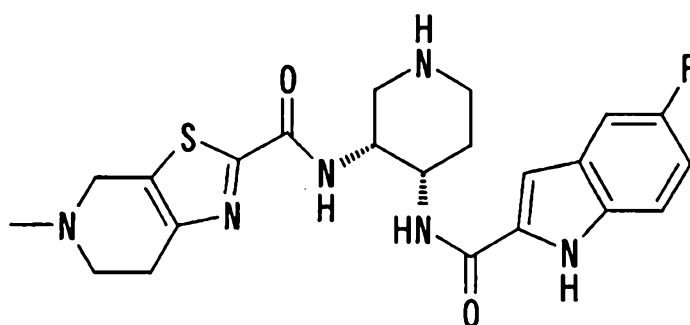
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53(9H,s), 1,65-1,78(1H,m), 2,23-2,32
 5 (1H,br), 2,52(3H,s), 2,78-3,03(5H,m), 3,15-3,24(1H,br), 3,68-3,82(2H,br), 4,16-4,45(4H,br), 6,91(1H,s), 7,02 (1H,td, J=9,0,2,7Hz), 7,30(1H,dd,J=9,0,2,7Hz), 7,34 (1H,dd,J=9,0, 4, 4Hz), 7,65-7,90(1H,br), 8,10-8,40(1H,br), 9,31-9,41(1H,br).

MS (ESI) m/z: 557(M+H⁺).

10

Exemplo 122

dicloridrato de N-((3R*,4S*)-4-{[(5-flúor-indol-2-il)-
 carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-
 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
 15 composto obtido no Exemplo 121, de uma maneira similar àquela do Exemplo 95.

Ponto de fusão: 236-245 °C (decomposto).

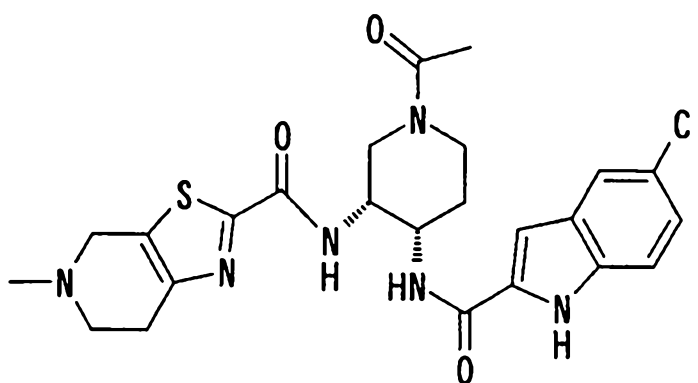
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,85-1,98(1H,br), 2,06-2,18(1H,br), 2,89
 (3H,s), 3,05-3,75(8H,s), 4,34-4,54 (2H,br), 4,60-4,75
 20 (2H,br), 7,04(1H,td,J=9,3, 2,4Hz), 7,15(1H,br,s), 7,37-7,44
 (2H,m), 8,46(1H,d,J=7,8Hz), 8,88-9,00(1H,br), 9,09-9,27(2H,

br), 11,55–11,75 (1H,br), 11,76–11,84 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 457 (M+H⁺).

Exemplo 123

5 cloridrato de N-((3R*,4S*)-1-acetil-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e anidrido acético, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

10 Ponto de fusão: 215–225 °C (decomposto).

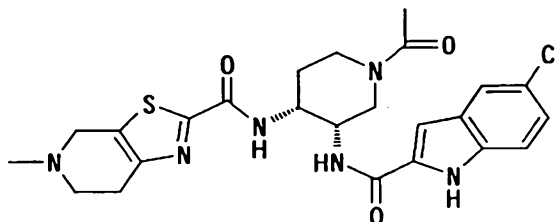
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65–1,85 (1H,m), 1,88,2,06 (total 3H, cada s), 1,90–2,10 (1H,m), 2,91 (3H,s), 3,00–3,30 (2H,m), 3,30–3,55 (2H,m), 3,60–3,90 (3H,m), 3,98–4,50 (4H,m), 4,65–4,75 (1H,m), 7,09 (1H,d,J=15,6Hz), 7,17 (1H,d,J=8,8Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8 Hz), 7,71 (1H,s), 8,23–8,53 (2H,m), 11,20–11,55 (1H,m), 11,85 (1H,br,d,J=5,4Hz).

MS (ESI) m/z: 515 (M+H⁺).

Exemplo 124

20 cloridrato de N-((3R*,4S*)-1-acetil-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-5-metil-4,5,6,7-

tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 120 e anidrido acético, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 225–250 °C (decomposto).

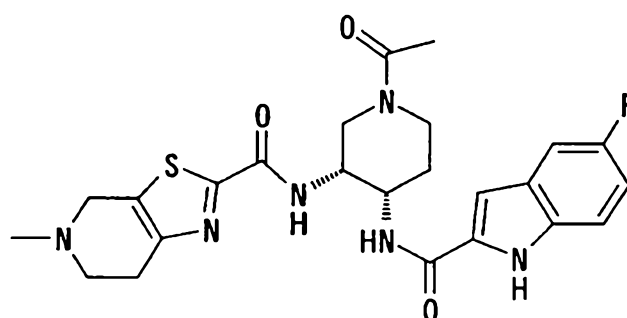
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65–1,80 (1H,m), 1,81, 2,05 (total 3H, cada s), 2,00–2,20 (1H,m), 2,70–2,85 (1H,m), 2,89 (3H,s), 3,00–3,20 (2H,m), 3,20–3,50 (2H,m), 3,64 (1H,br,s), 3,78–4,30 (2H,m), 4,30–4,50 (3H,m), 4,55–4,75 (1H,m), 7,05–7,23 (2H,m), 7,38–7,48 (1H,m), 7,70–7,80 (1H,m), 7,79,8,12 (total 1H, cada d, J=6,8Hz), 8,73, 8,83 (total 1H, cada d, J=8,3Hz), 11,20–11,50 (1H,m), 11,89, 11,92 (total 1H, cada s).

MS (FAB) m/z: 515 (M+H⁺).

15

Exemplo 125

cloridrato de N-((3R*,4S*)-1-acetil-4-[[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



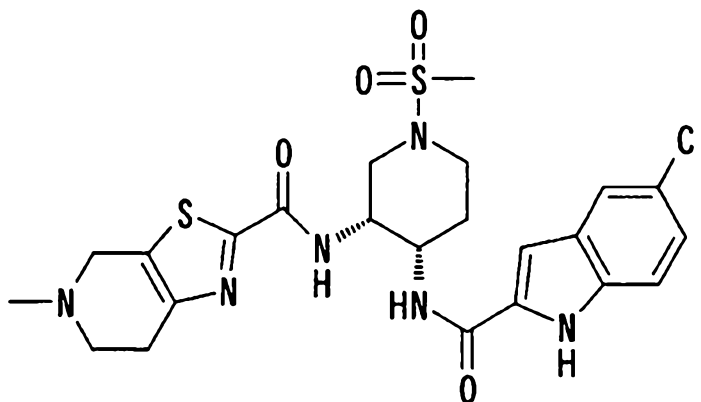
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 122 e anidrido acético, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 202 °C (decomposto).

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,67-1,85(1H,m), 1,87(1,5H,s), 1,87-2,10(1H,m), 2,06(1,5H,s), 2,88-2,96(3H,br,s), 3,05-3,30(2H,m), 3,32-3,83(5H,br), 3,97-4,33(2H,m), 4,35-4,50(2H,br), 4,67-4,78(1H,br), 7,01-7,14(2H,m), 7,38-7,44(2H,m), 8,25-8,50(2H,m), 10,85-11,15(1H,br), 11,72-11,80(1H,br).
- 10 MS (FAB) m/z: 499(M+H⁺).

Exemplo 126

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(metil-sulfonil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



- 15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de metano-sulfonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 225-230 °C (decomposto).

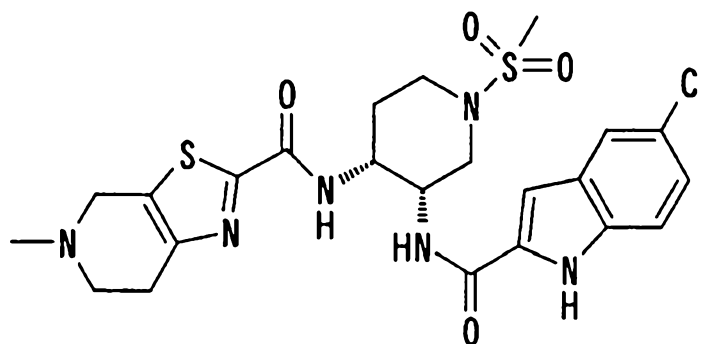
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,80-1,90(1H,m), 2,05-2,15(1H,m), 2,30-

2,80 (5H,m), 2,85–3,80 (9H,m), 4,20–4,90 (4H,m), 7,08 (1H,d,J=1,7Hz), 7,18 (1H,dd,J=8,7, 1,7Hz), 7,42 (1H,d,J=8,7Hz), 7,77 (1H,s), 8,02–8,20 (1H,m), 8,40–8,50 (1H,m), 11,00–11,60 (1H,m), 11,87 (1H,s).

5 MS (ESI) m/z: 551 (M+H⁺).

Exemplo 127

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-3-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(metil-sulfonyl)-piperidin-4-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



10 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 120 e cloreto de metano-sulfonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

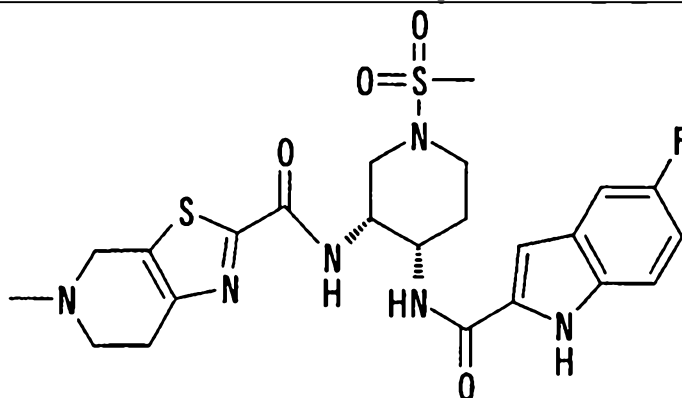
Ponto de fusão: 228–245 °C (decomposto).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,75–1,85 (1H,m), 2,25–2,40 (1H,m), 2,40–2,60 (2H,m), 2,76 (3H,br,s), 2,90 (3H,s), 2,93–3,05 (3H,m), 3,12 (1H,d,J=10,6Hz), 3,55–3,80 (2H,m), 4,25–4,40 (4H,m), 7,17 (1H,d,J=1,7Hz), 7,19 (1H,dd,J=8,7,2,0Hz), 7,43 (1H,d,J=8,7Hz), 7,74 (1H,d,J=2,0Hz), 8,03 (1H,d,J=6,6Hz), 8,78 (1H,d,J=7,4Hz), 10,90–11,20 (1H,br,s), 11,89 (1H,s).

20 MS (ESI) m/z: 551 (M+H⁺).

Exemplo 128

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-flúor-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-(metil-sulfonyl)-piperazin-3-il]-5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



5 O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo 122 e cloreto de metano-
 sulfonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 216-250 °C (decomposto).

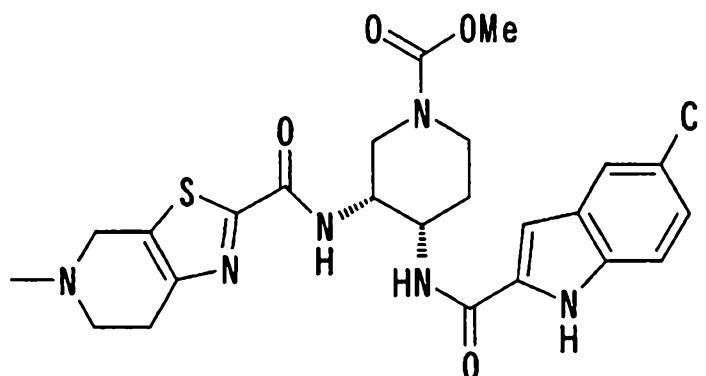
10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,80-1,90 (1H,m), 2,01-2,12 (1H,m), 2,92
 (3H,s), 2,94 (3H,s), 3,00-3,80 (8H,m), 4,28-4,53 (3H,m), 4,60-
 4,80 (1H,br), 7,01-7,12 (2H,m), 7,37-7,44 (2H,m), 8,00-8,18
 (1H,br), 8,39-8,50 (1H,br), 11,00-11,60 (1H,br), 11,72-11,80
 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 535 (m+H⁺).

15

Exemplo 129

cloridrato de (3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-
2-il)-carbonil]-amino}-piperidino-1-carboxilato de metila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloro-formiato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

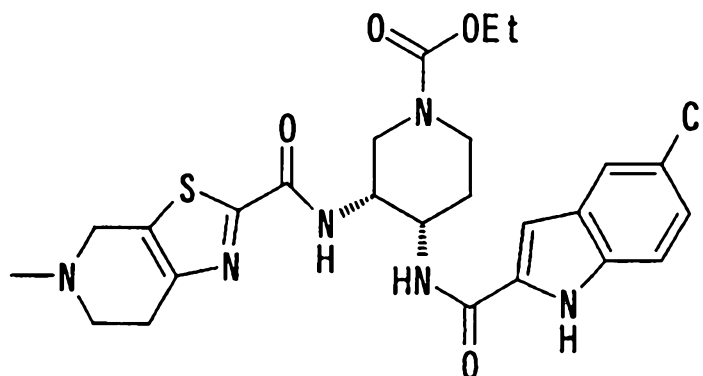
Ponto de fusão: 248-253 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65-1,78 (1H,m), 1,88-2,03 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,00-3,80 (9H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 3,95-4,08 (1H,m), 4,20-4,70 (4H,m), 7,10 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,8,1,8Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,d,J=1,8Hz), 8,29 (1H,br,s), 8,41 (1H,d,J=8,1Hz), 11,29 (1H,br,s), 11,85 (1H,s).

10 MS (ESI) m/z: 531 (M+H⁺).

Exemplo 130

cloridrato de (3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidino-1-carboxilato de etila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloro-formiato de etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

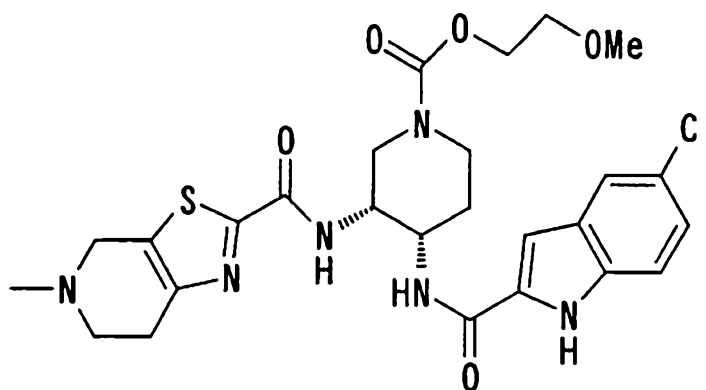
Ponto de fusão: 215-225 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,85-1,30 (3H,m), 1,65-1,78 (1H,m), 1,90-2,03 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,10-3,40 (4H,m), 3,48 (1H,br,s), 3,65 (1H,br,s), 3,75-4,15 (4H,m), 4,25 (1H,br,s), 4,32- 4,50 (2H,m), 4,66 (1H,br,s), 7,09 (1H,s), 7,18 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,d,J=2,0Hz), 8,23 (1H,br,s), 8,45 (1H,
10 br,d,J=8,1Hz), 11,50 (1H,br,s), 11,86 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 545 (M+H⁺).

Exemplo 131

cloridrato de (3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-
 15 2-il)-carbonil]-amino}-piperidino-1-carboxilato de 2-metóxi-
etila:



O composto do título foi obtido a partir do
 20 composto obtido no Exemplo 118 e cloro-formiato de 2-metóxi-

etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

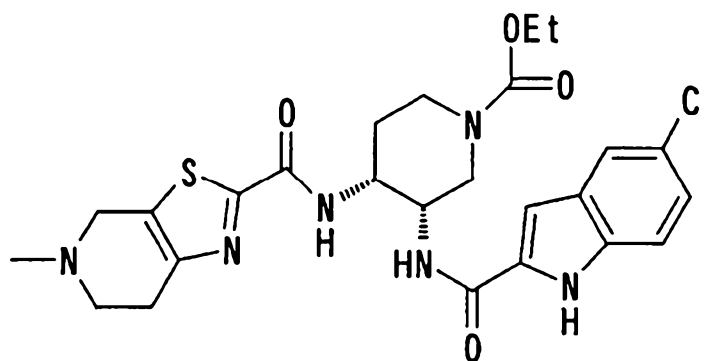
Ponto de fusão: 224-226 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,68-1,78 (1H,m), 1,90-2,03 (1H,m), 2,89 (3H,s), 3,00-3,75 (11H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 3,95-4,18 (3H,m),
 5 4,20-4,70 (4H,m), 7,10 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,8,2,OHZ), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,d,J=2,OHZ), 8,26 (1H,br,s), 8,42 (1H,d,J=7,8Hz), 11,30 (1H,br,s), 11,86 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 575 (M+H⁺).

Exemplo 132

10 cloridrato de (3R*,4S*)-3-([(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-4-([(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-piperidino-1-carboxilato de etila:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 120 e cloro-formiato de etila, de
 15 uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 213-225 °C (decomposto).

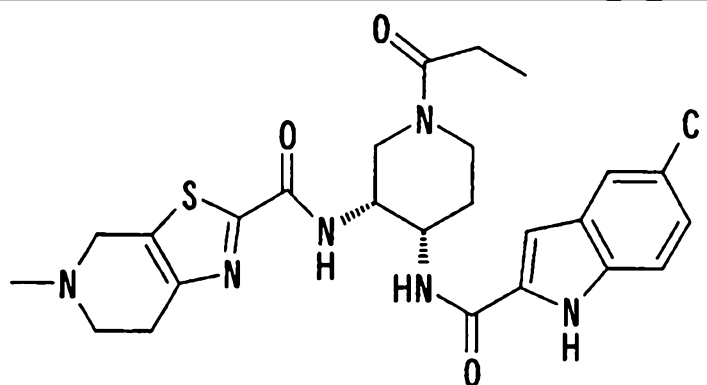
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,75-1,30 (3H,m), 1,60-1,72 (1H,m), 2,12-2,25 (1H,m), 2,89 (3H,s), 2,95-3,20 (4H,m), 3,40-3,88 (4H,m), 3,90-4,10 (2H,m), 4,10-4,30 (2H,m), 4,30-4,40 (1H,m), 4,40-
 20 4,80 (1H,m), 7,10 (1H,s), 7,18 (1H,dd,J=8,8, 2,OHZ), 7,43 (1H,d,

$J=8,8\text{Hz}$), 7,74 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 8,79 (1H, s), 11,37 (1H, s), 11,88 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 545 ($M+H^+$).

Exemplo 133

5 cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-propionil-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de propionila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

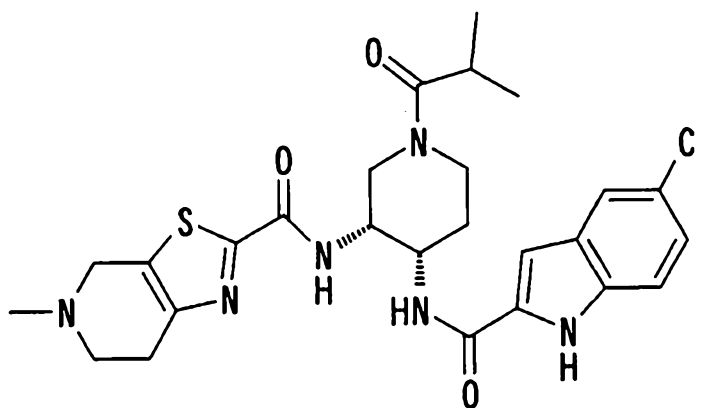
Ponto de fusão: 214-228 °C (decomposto).

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,88-1,10 (3H, m), 1,70-2,05 (2H, m), 2,06-2,60 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,14 (2H, br, s), 3,20-3,90 (5H, m), 3,95-4,80 (5H, m), 7,09 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 7,17 (1H, dd, $J=8,8, 1,2\text{ Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,71 (1H, s), 8,20-8,50 (2H, m), 11,00-11,40 (1H, m), 11,86 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 ($M+H^+$).

Exemplo 134

20 cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-isobutiril-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de isobutirila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 266–272 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,80–1,15 (6H,m), 1,70–2,05 (2H,m), 2,65–2,80 (1H,m), 2,90 (3H,s), 2,90–4,80 (12H,m), 7,09 (1H,d,J=11,0 Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,s), 8,00–8,30 (1H,m), 8,30–8,50 (11H,m), 10,95–11,50 (1H,m), 11,86 (1H,s).

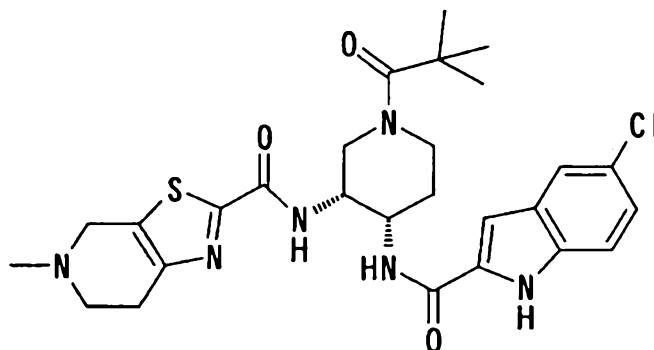
10 MS (ESI) m/z: 543 (M+H⁺).

Exemplo 135

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-(2,2-dimetil-propanoil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-

15

carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de pivaloíla, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

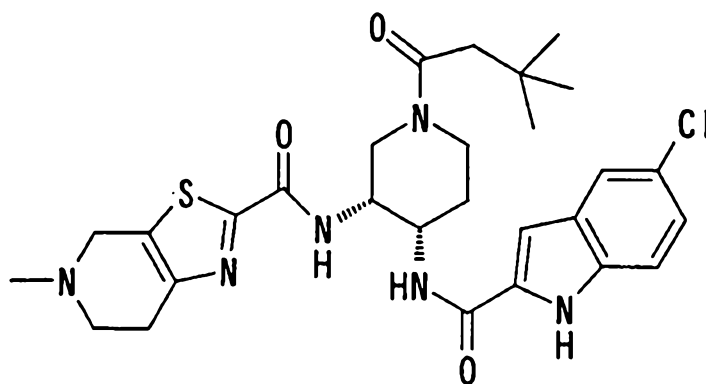
Ponto de fusão: 250-255 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20(9H,s), 1,70-1,81(1H,m), 1,90- 2,00 (1H,m), 2,88(3H,s), 3,10(2H,br,s), 3,20-3,70(4H,m), 3,95-4,08(1H,m), 4,10-4,20(1H,m), 4,25-4,35(1H,m), 4,35-4,80(3H,m), 7,10(1H,s), 7,16(1H,dd,J=8,8, 1,9Hz), 7,41(1H,d,J=8,8Hz), 7,69(1H,d,J=1,9Hz), 8,06(1H,br,s), 8,38(1H,d,J=7,8
10 Hz), 11,31(1H,br,s), 11,84(1H,s).

MS (ESI) m/z: 557 (M+H⁺).

Exemplo 136

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-(3,3-dimetil-butanoil)-piperidin-3-il]-5-
15 metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de t-butil-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

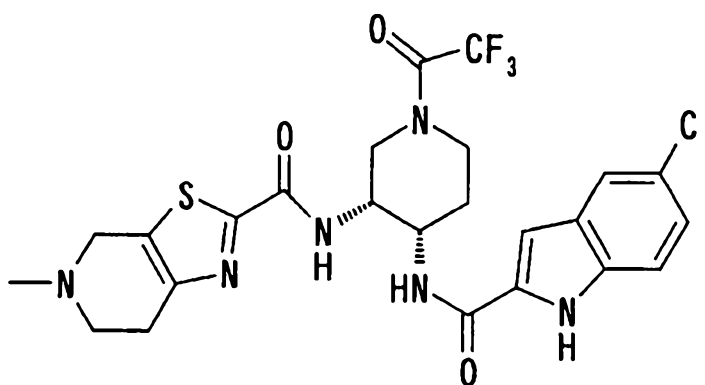
Ponto de fusão: 260-265 °C (decomposto).

RMN-¹H, (DMSO-d₆) δ: 0,91,1,04 (total 9H, cada s), 1,68-1,82 (1H,m), 1,93-2,40 (3H,m), 2,91 (3H,s), 3,00-3,20 (2H,m), 3,20-4,80 (10H,m), 7,08 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,7, 1,2Hz), 7,41 (1H,d,J=8,7Hz), 7,69 (1H,d,J=7,6Hz), 7,93-8,18 (1H,m), 8,38-8,45 (1H,m), 10,95-11,30 (1H,m), 11,80-11,90 (1H,m).

MS (ESI) m/z: 571 (M+H⁺).

Exemplo 137

10 cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2,2,2-trifluór-acetil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e anidrido trifluór-acético, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 262-267 °C (decomposto).

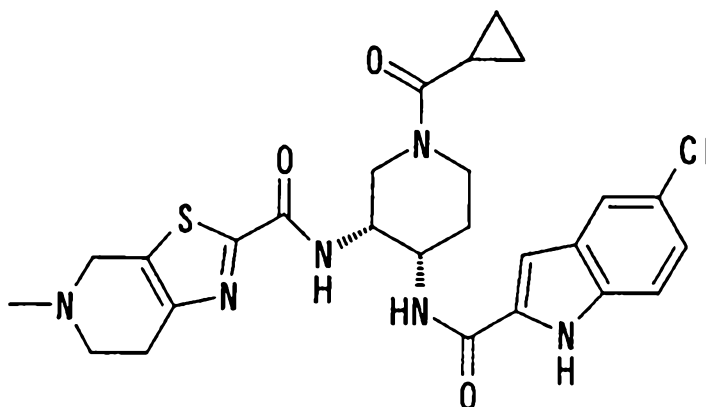
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,82-1,98 (1H,m), 2,05-2,21 (1H,m), 2,89 (3H,s), 3,05-3,20 (2H,m), 3,40-3,75 (4H,m), 3,85-3,95 (1H,m), 4,00-4,07 (1H,m), 4,20-4,70 (4H,m), 7,10 (1H,s), 7,18 (1H,dd,J=8,6,1,9Hz), 7,41 (1H,d,J=8,6Hz), 7,72 (1H,s), 8,47 (1H,dd,

$J=22,4, 7,9\text{Hz}$), $8,60(1\text{H},\text{br})$, $11,08(1\text{H},\text{br},\text{s})$, $11, 87(1\text{H},\text{s})$.

MS (ESI) m/z : $569(\text{M}+\text{H}^+)$.

Exemplo 138

5 cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-(ciclo-propil-carbonil)-piperidin-3-il]-
5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de ciclo-propano-
 10 carbonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: $280-286\text{ }^{\circ}\text{C}$ (decomposto).

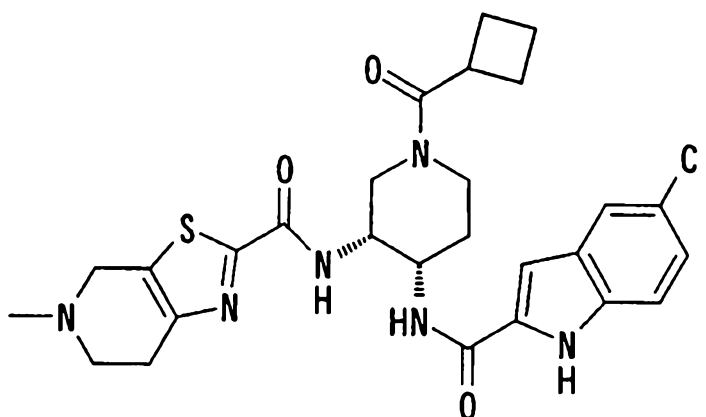
RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ : $0,25-0,80(4\text{H},\text{m})$, $1,65-2,15(4\text{H},\text{m})$, $2,91$
 $(3\text{H},\text{s})$, $2,90-3,20(3\text{H},\text{m})$, $3,35-3,70(2\text{H},\text{m})$, $4,00-4,80(6\text{H},\text{m})$,
 $7,06(1\text{H},\text{s})$, $7,18(1\text{H},\text{d},J=8,8\text{Hz})$, $7,42(1\text{H},\text{d},J=8,7\text{Hz})$, $7,71(1\text{H},$
 15 $\text{s})$, $8,18(1\text{H},\text{br},\text{s})$, $8,40,8,48(\text{total } 1\text{H},\text{cada } \text{br},\text{s})$, $11,11$
 $(1\text{H},\text{br},\text{s})$, $11,85(1\text{H},\text{s})$.

MS (ESI) m/z : $542(\text{M}+\text{H}^+)$.

Exemplo 139

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-

carbonil]-amino}-1-(ciclo-butil-carbonil)-piperidin-3-il]-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de ciclo-butano-
 carbonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

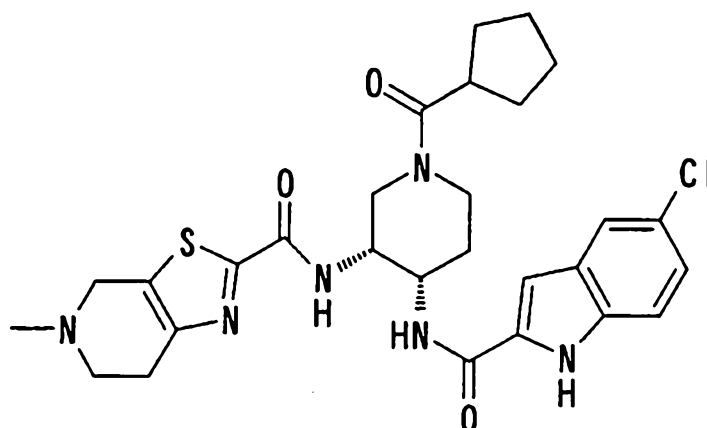
Ponto de fusão: 271-275 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60-2,30 (8H,m), 2,89 (3H,s), 3,12 (2H,br,
 s), 3,20-3,75 (6H,m), 3,75-3,90 (1H,m), 4,05-4,80 (4H,m), 7,08
 10 (1H,s), 7,15 (1H,dd,J=9,0, 2,0Hz), 7,39 (1H,d,J=9,0Hz), 7,68
 (1H,d,J=2,0Hz), 8,15 (1H,br,s), 8,39 (1H,br), 11,19 (1H,br,s),
 11,84 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 555 (M+H⁺).

Exemplo 140

15 cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-(ciclo-pentil-carbonil)-piperidin-3-il]-
5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de ciclo-pentano-carbonila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 254-260 °C (decomposto).

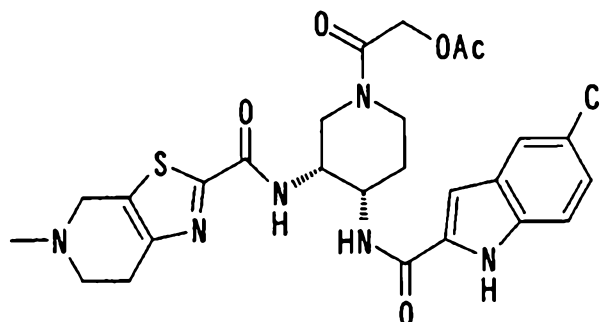
5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30-2,10 (10H,m), 2,90 (3H,s), 3,00-3,20 (2H,m), 3,20-3,75 (5H,m), 3,80-4,80 (6H,m), 7,09 (1H,s), 7,17 (1H,dd,J=8,7,2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,7Hz), 7,71 (1H,s), 7,95-8,30 (1H,m), 8,35-8,50 (1H,m), 11,23 (1H,br,s), 11,85 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 569 (M+H⁺).

10

Exemplo 141

acetato de 2-((3R*,4S*)-4-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-2-oxoetila:



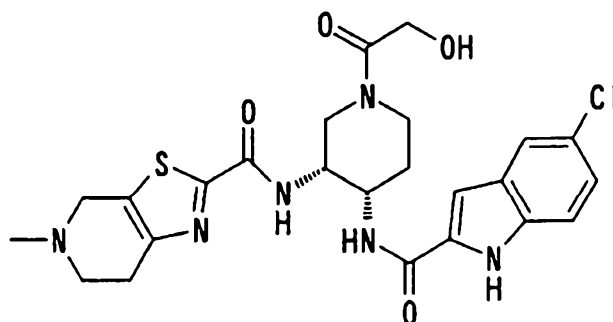
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de acetóxi-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,70–2,00 (1H,m), 2,05–2,48 (3H,m), 2,51 (3H,s), 2,70–3,05 (4H,m), 3,05–4,10 (5H,m), 4,20–4,48 (1H,m), 4,50–5,10 (4H,m), 6,87 (1H,br,s), 7,10–7,82 (4H,m), 7,32 (1H,d,J=8,8 Hz), 8,35 (1H,br,s), 9,34, 9,45 (total 1H,cada br,s).

MS (ESI) m/z: 573 (M+H⁺).

Exemplo 142

10 cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-glicololil-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 141 (301,8 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml) e adicionou-se uma
15 solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio (0,53 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 18 h. Adicionou-se água à mistura da reação, para conduzir a extração com cloreto de metileno. A camada orgânica resultante foi lavada sucessivamente com água e solução aquosa saturada de
20 cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 → 10:1), e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O produto purificado assim obtido foi dissolvido em etanol

5 (3 ml) e cloreto de metileno (2 ml), e adicionou-se uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura por 30 min. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi solidificado com dietil-éter, para obter o composto do título (195 mg).

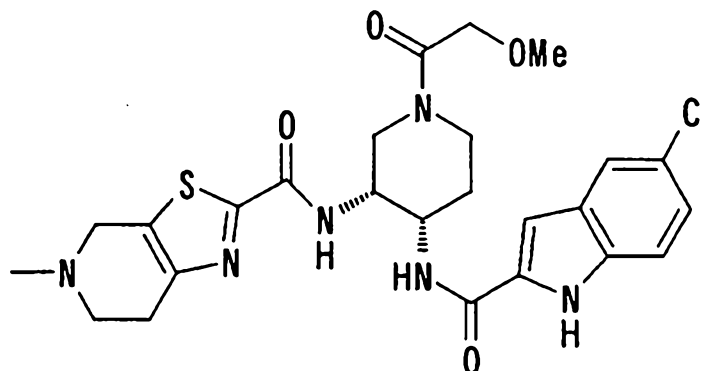
10 Ponto de fusão: 216-230 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,70-1,80 (1H,m), 1,88-2,10 (2H,m), 2,68 (3H,s), 3,18 (2H,s), 3,08-3,70 (5H,m), 3,80-3,95 (1H,m), 4,00-4,25 (3H,m), 4,25-4,50 (2H,m), 4,50-4,65 (1H,m), 7,09 (1H,d,J=11,0Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,s), 8,33 (1H,br,s), 8,35-8,50 (1H,m), 10,80-11,30 (1H,br,s), 11,84 (1H,br,s).

15

Exemplo 143

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-
 20 metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

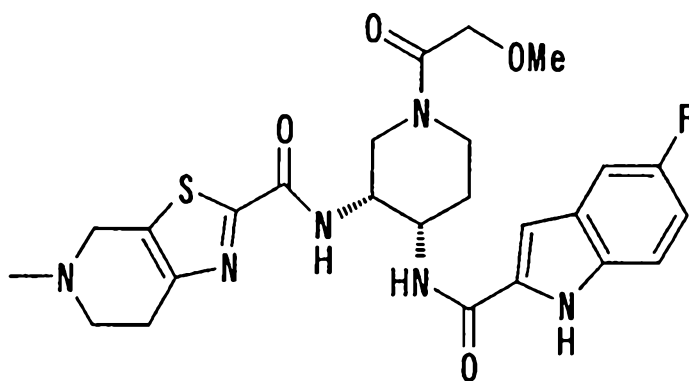
Ponto de fusão: 214–228 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,70–1,80 (1H,m), 1,85–2,05 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,00–3,20 (2H,m), 3,16 (3H,s), 3,22–3,82 (7H,m), 3,88–4,80 (5H,m), 7,09 (1H,d,J=9,0Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8,1,9Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,d,J=1,9Hz), 8,29 (1H,br,s), 8,40–8,50 (1H,m), 11,34 (1H,br,s), 11,86 (1H,s).

10 MS (ESI) m/z: 545 (M+H)⁺.

Exemplo 144

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-flúor-indol-2-il)-
carbonil]-amino]-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 122 e cloreto de metóxi-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 190–208 °C (decomposto).

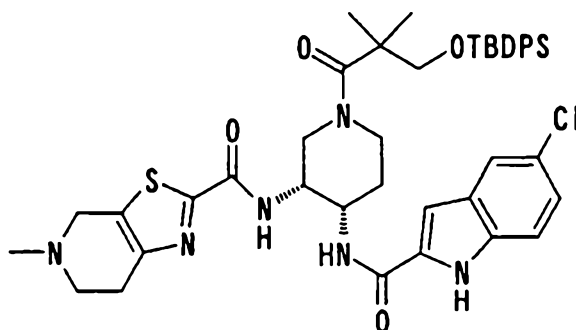
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,70–1,83 (1H,br), 1,85–2,10 (1H,m), 2,91

(3H, s), 3,00–3,55 (10H, m), 3,62–3,85 (1H, m), 3,90–4,50 (6H, m), 4,63–4,78 (1H, br), 7,04 (1H, td, J=9,4, 2,4 Hz), 7,07–7,13 (1H, br), 7,37–7,44 (1H, m), 8,16–8,49 (2H, m), 11,30–11,70 (1H, br), 11,72–11,80 (1H, br).

5 MS (FAB) m/z: 529 (M+H⁺).

Exemplo 145

N-[(3R*,4S*)-1-(3-{t-butil-(difenil)-silil}-oxi)-2,2-dimetil-propanoil)-4-{[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-
 10 c]-piridino-2-carboxamida:



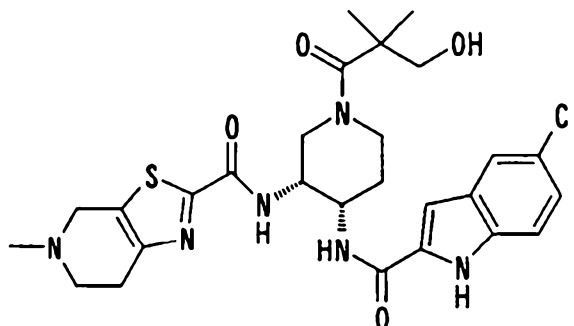
Adicionou-se cloreto de tionila (3,0 ml) e uma quantidade catalítica de dimetil-formamida a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 158 (261 mg) em clorofórmio (10 ml), e a mistura foi agitada por toda a
 15 noite a 60 °C. A mistura da reação foi concentrada por toda a noite a 60 °C. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, dando um óleo amarelo-pálido. O composto do título foi obtido a partir deste produto e do composto obtido no Exemplo 118 (200 mg), de uma maneira similar
 20 àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 153 °C (decomposto).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,39 (6H, d, J=3,9 Hz), 1,57 (1H, br, s), 2,26 (1H, d, J=10,7 Hz), 2,57 (3H, s), 2,86 (4H, s), 2,97-3,01 (2H, m), 3,78 (4H, s), 4,20 (1H, br, s), 4,33 (1H, d, J=13 Hz), 4,42 (1H, br, s), 4,67 (1H, d, J=13 Hz), 6,88 (1H, s), 7,20-7,23 (1H, m), 7,32-7,46 (7H, m), 7,647,65 (6H, m), 7,86 (1H, d, J=6,8 Hz), 8,23 (1H, s), 9,10 (1H, s).

Exemplo 146

N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propanoil)-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Adicionou-se fluoreto de tetrabutyl-amônio (solução 1 M em tetraidrofurano, 0,594 ml) a uma solução do composto obtido no Exemplo 145 (241 mg) em tetraidrofurano (30 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em cloreto de metileno. A solução foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo

resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 9:1), para obter o composto do título (116 mg).

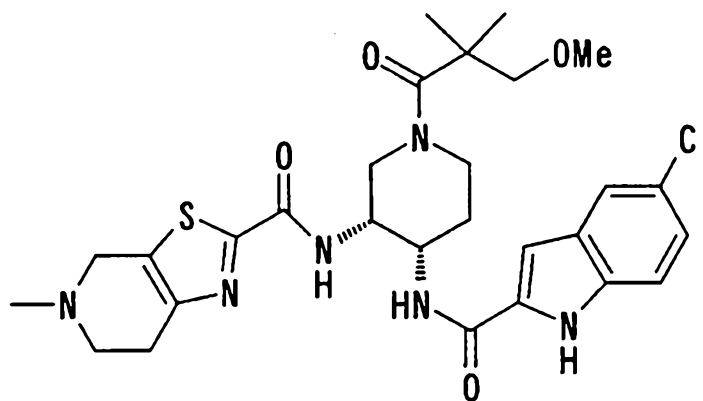
Ponto de fusão: 220 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17(6H,d,J=8,3Hz), 1,79(1H,br,s), 1,91-1,97(1H,m), 2,49(3H,s), 2,87(4H,s), 3,35-3,50(4H,m), 3,81(1H,br,s), 3,97(1H,m), 4,10-4,15(1H,m), 4,32(1H,br,s), 4,42(1H,br,s), 4,52(1H,t,J=5,7Hz), 7,10(1H,s), 7,16-7,19(1H,m), 7,42(1H,d,J=8,8Hz), 7,69(1H,s), 8,11(1H,d,J=8,8Hz), 8,37(1H,
10 d,J=7,3Hz), 11,8(1H,s).

MS (FAB) m/z: 573(M+H⁺).

Exemplo 147

15 N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(3-metóxi-2,2-dimetil-propanoil)-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



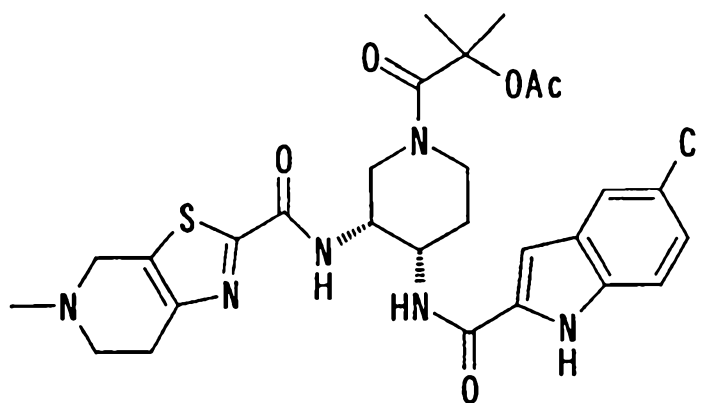
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e do composto obtido no Exemplo Referencial 160, de uma maneira similar àquela do Exemplo 145.

20 Ponto de fusão: 240 °C (decomposto).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,65–1,77 (1H, m),
 2,33–2,37 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,82–3,29 (6H, m), 3,34 (3H, s),
 3,41 (1H, d, J=9,3Hz), 3,56 (1H, d, J=9,3Hz), 3,76 (2H, d, J=5,9Hz),
 4,26 (1H, m), 4,44–4,53 (2H, m), 4,82 (1H, d, J=13,7Hz), 6,88 (1H, d,
 5 J=1,5Hz), 7,20–7,23 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,64 (1H, d, J=
 1,5Hz), 7,90 (1H, d, J=7,1Hz), 8,22 (1H, d, J=5,1Hz), 9,18 (1H, s).
 MS (FAB) m/z: 587 (M+H⁺).

Exemplo 148

acetato de 2-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
 10 amino}-3-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-
 2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-
 oxoetila:



O composto do título foi obtido a partir do
 composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de 2-acetóxi-
 15 isobutirila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.
 Ponto de fusão: 190 °C (decomposto).

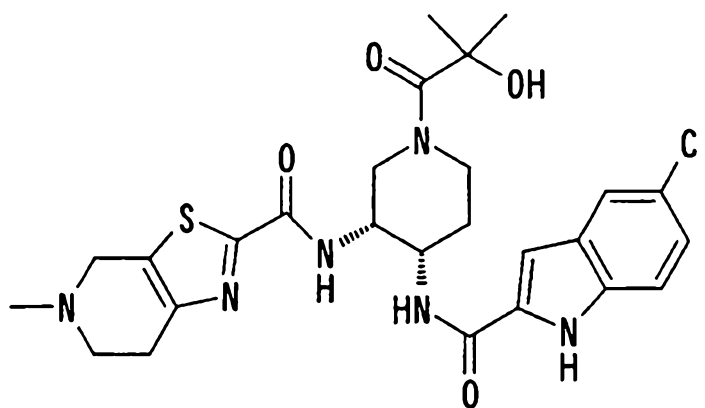
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,56–1,67 (8H, m), 2,08 (3H, s), 2,35 (1H, d,
 J=10,5Hz), 2,52 (3H, s), 2,82–2,84 (2H, m), 2,90–2,96 (2H, m),
 3,14 (1H, br, s), 3,75 (2H, s), 4,25 (1H, br, s), 4,40–4,47 (1H, m),
 20 4,54 (1H, br, s), 4,80 (1H, br, s), 6,86 (1H, s), 7,20–7,33 (3H, m),

7,64 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J=7,3 Hz), 9,11 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 601 (M+H⁺).

Exemplo 149

5 N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2-hidróxi-2-metil-propanoil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Adicionou-se metóxido de sódio (76,8 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo 148 (190 mg) em metanol (50 ml), e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (clorato de metileno:metanol 9:1), para obter o composto do título (130 mg).

15 Ponto de fusão: 190 °C (decomposto).

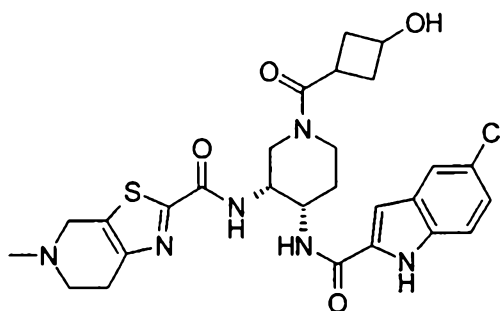
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, s), 1,56–1,78 (5H, m), 2,34 (1H, d, J=10,5 Hz), 2,53 (3H, s), 2,83–2,86 (2H, m), 2,91–2,93 (2H, m), 3,30 (1H, d, J=12,5 Hz), 3,75 (2H, s), 4,28 (1H, d, J=5,6 Hz), 4,43 (1H, s), 4,65 (1H, d, J=13,5 Hz), 4,95 (1H, d, J=13,5 Hz), 6,92 (1H, d, J=1,5 Hz),

7,20–7,23 (1H,m), 7,33 (1H,d,J=8,6Hz), 7,65 (1H,d,J=2,0Hz),
8,43 (1H,d,J5,6Hz), 9,14 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H⁺).

Exemplo 150

5 cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-(((5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino)-1-((3-hidróxi-ciclo-butil)-carbonil)-
piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 118 (306 mg), n-
10 metil-morfolina (200 µl), 1-hidróxi-benzotriazol
monoidratado (87 mg), e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-
propil)-3-etil-carbodiimida (197 mg), foram adicionados a
uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 152
(117 mg) em um solvente misto de tetraidrofurano (20 ml),
15 cloreto de metileno (3,0 ml) e N,N-dimetil-formamida (2,0
ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3
dias. A mistura da reação foi diluída com cloreto de
metileno, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de
bicarbonato de sódio, para separar a mistura em duas
20 camadas. A camada orgânica resultante foi lavada com
solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre

sulfato de sódio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 10:1), para obter uma base livre (207 mg) do composto do título. A base livre foi tratada com uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título.

Ponto de fusão: 200 °C (decomposto).

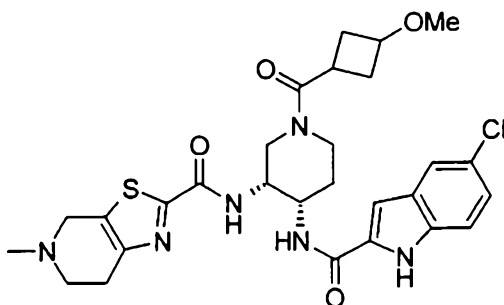
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,78–2,10 (4H,m), 2,24–2,68 (3H,m), 2,75–5,20 (14H,m), 2,91 (3H,s), 7,08 (0,5H,s), 7,09 (0,5H,s), 7,18 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,d,J=2,0 Hz), 8,05–8,28 (1H,br), 8,38 (0,5H,br,d,J=7,3Hz), 8,43 (0,5H,br,d,J=8,3Hz), 10,80–11,25 (1H,br), 11,84 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 571 (M+H⁺).

15

Exemplo 151

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-(((5-cloro-indol-2-il)-carbonil)-amino)-1-[(metóxi-ciclo-butil)-carbonil]-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



20

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e do composto obtido no

Exemplo Referencial 154, de uma maneira similar àquela do Exemplo 150.

Ponto de fusão: 191 °C (decomposto).

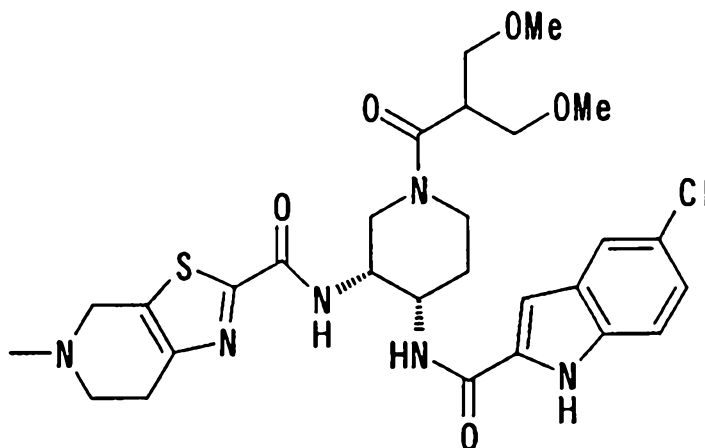
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,69–2,23 (4H,m), 2,25–2,40 (1H,m), 2,71–2,84 (0,5H,m), 2,89–3,93 (9,5H,m), 2,91 (3H,s), 3,01 (1H,s), 3,14 (2H,s), 4,05–4,80 (5H,m), 7,09 (1H,s), 7,18 (1H,d,J=8,4 Hz), 7,42 (1H,d,J=8,4Hz), 7,70 (1H,s), 8,00–8,30 (1H,br), 8,36–8,53 (1H,m), 11,25–11,75 (1H,br), 11,85 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 585 (M+H⁺).

10

Exemplo 152

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-((5-cloro-indol-2-il)-carbonil)-amino)-1-[3-metóxi-2-(metóxi-metil)-propanoil]-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



15

O composto do título foi obtido condensando um ácido carboxílico obtido pela hidrólise do composto obtido no Exemplo Referencial 155 com o composto obtido no Exemplo 118, de uma maneira similar àquela do Exemplo 150.

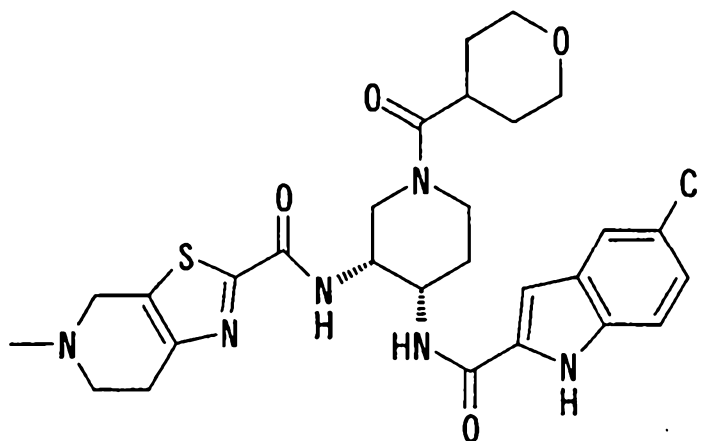
Ponto de fusão: 178–184 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,69–1,82 (1H,m), 1,84–2,04 (1H,m), 2,91 (3H,s), 3,00–3,75 (17H,m), 3,95–4,55 (5H,m), 4,60–4,80 (1H,m), 7,10 (1H,br,s), 7,18 (1H,dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,42 (1H,d, J=8,8 Hz), 7,69 (0,5H,br,s), 7,71 (1H,br,s), 8,18–8,28 (1H,br), 8,35–8,50 (1H,br), 11,83 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 603 (M+H⁺).

Exemplo 153

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-(tetraidro-2H-piran-4-il-carbonil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e do composto obtido no Exemplo Referencial 156, de uma maneira similar àquela do Exemplo 150.

Ponto de fusão: 225–248 °C (decomposto).

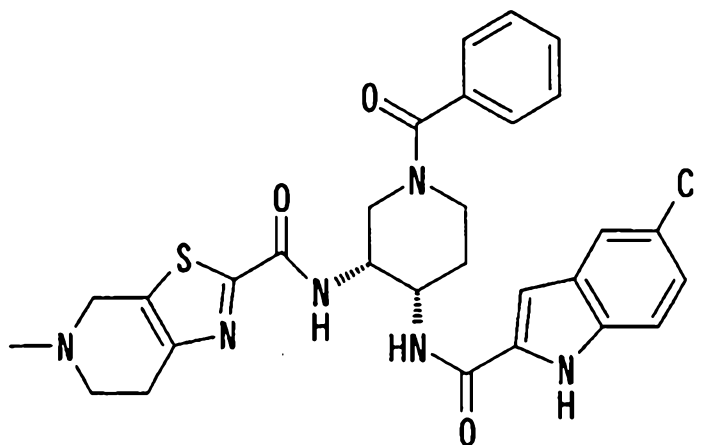
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,55–1,68 (4H,m), 1,70–1,85 (1H,m), 1,85–2,05 (1H,m), 2,60–2,95 (1H,m), 2,89 (3H,s), 2,95–3,20 (3H,m), 3,20–4,00 (9H,m), 4,00–4,80 (4H,m), 7,08 (1H,s), 7,17 (1H,dd,

$J=8,8$, $2,0\text{Hz}$), $7,42$ (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), $7,71$ (1H, s), $8,00$ – $8,30$ (1H, m), $8,35$ – $8,50$ (1H, m), $11,16$ (1H, br, s), $11,85$ (1H, s).

MS (ESI) m/z : 585 ($M+H^+$).

Exemplo 154

- 5 cloridrato de N-((3R*,4S*)-1-benzoil-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de benzoíla, de uma
10 maneira similar àquela do Exemplo 100.

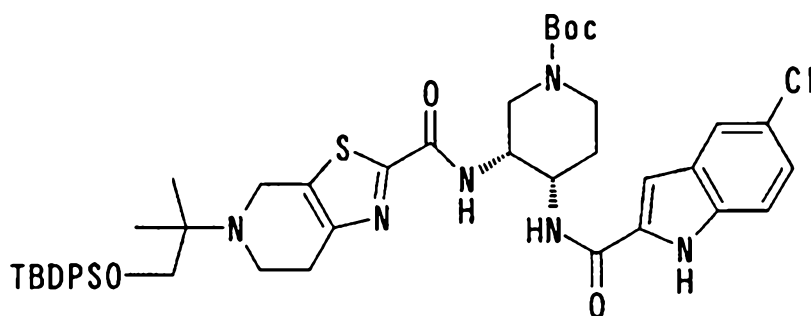
Ponto de fusão: 215–225 °C (decomposto).

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ : $1,75$ – $1,90$ (1H, m), $1,90$ – $2,20$ (1H, m), $2,93$ (3H, s), $3,10$ – $4,00$ (8H, m), $4,05$ – $4,80$ (4H, m), $7,00$ – $7,60$ (5H, m), $7,08$ (1H, s), $7,16$ (1H, dd, $J=8,8$, $1,6\text{Hz}$), $7,40$ (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$),
15 $7,71$ (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), $8,31$ (1H, br, s), $8,46$ (1H, br, s), $11,39$ (1H, br, s), $11,86$ (1H, s).

MS (FAB) m/z : 577 ($M+H^+$).

Exemplo 155

(3R*,4S*)-3-([5-(2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-1,1-
dimetil-etil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il]-
carbonil}-amino)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-
 5 piperidino-1-carboxilato de t-butila:



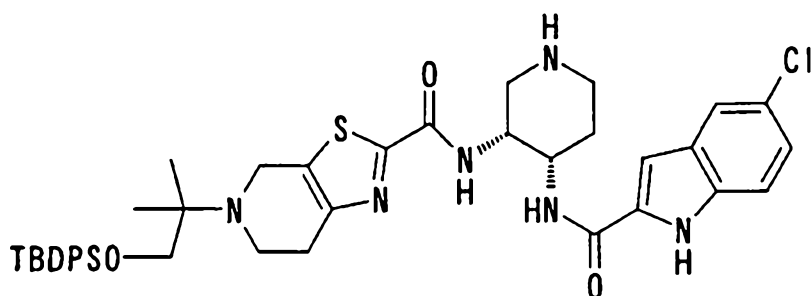
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 207 e do composto obtido no Exemplo Referencial 42, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00 (9H, s), 1,12 (6H, s), 1,15-1,50 (9H, m),
 1,63-1,75 (1H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,60-2,80 (3H, m), 2,83-
 2,95 (2H, m), 3,12-3,30 (1H, m), 3,30 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,85-
 4,10 (2H, m), 4,19 (1H, br, s), 4,37 (1H, br, s), 7,04 (1H, s), 7,16
 (1H, d, J=9,0Hz), 7,30-7,50 (7H, m), 7,50-7,65 (4H, m), 7,70 (1H,
 15 s), 7,99 (1H, d, J=6,8Hz), 8,45 (1H, br, s), 11,82 (1H, s).

MS (ESI)m/z: 869 (M+H)⁺.

Exemplo 156

dicloridrato de 5-(2-{[t-butil-(difenil)-silil]oxi}-1,1-
dimetil-etil)-N-((3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-
 20 carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



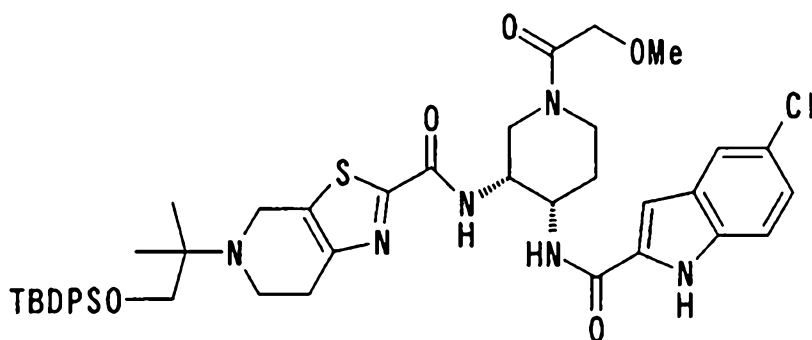
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo 155, de uma maneira similar àquela do Exemplo 95.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,04 (9H, s), 1,43, 1,48 (total 6H, cada s), 1,85–2,00 (1H, m), 2,05–2,20 (1H, m), 2,95–3,20 (2H, m), 3,25–3,60 (6H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 4,60–4,85 (3H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,35–7,55 (7H, m), 7,55–7,75 (5H, m), 8,52 (1H, dd, J=14,4,7,8 Hz), 8,93 (1H, br), 9,20–9,40 (2H, m), 11,30–11,50 (1H, m), 11,87, 11,92 (total 1H, cada s).

MS (ESI) m/z: 769 (M+H⁺).

Exemplo 157

5-(2-([t-butil-(difenil)-silil]oxi)-1,1-dimetil-etil)-N-[(3R*,4S*)-4-((5-cloro-indol-2-il)-carbonil)-amino]-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 156 e cloreto de metóxi-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

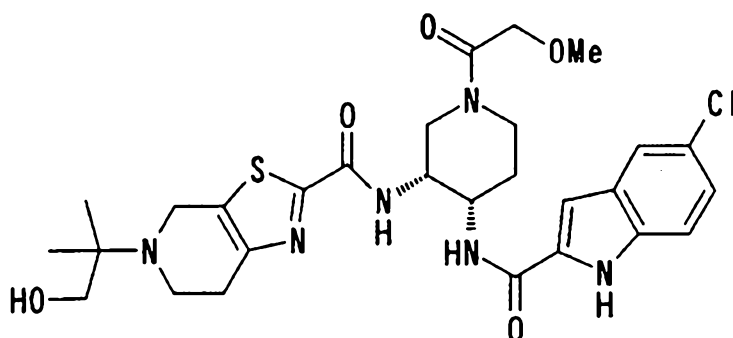
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,20 (6H, s), 1,60–1,85 (1H, m),
 5 2,25–2,40 (1H, m), 2,36 (2H, s), 2,70–3,20 (4H, m), 3,20–3,55 (4H, m), 3,55–3,70 (2H, m), 3,95–4,10 (3H, m), 4,10–4,90 (4H, m), 6,90 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,15–7,30 (2H, m), 7,30–7,50 (6H, m), 7,60–7,70 (5H, m), 8,15–8,22 (1H, m), 8,46 (1H, d, J=5,1 Hz), 9,28 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 842 (M+H⁺).

10

Exemplo 158

cloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-(2-
hidróxi-1,1-dimetil-etil)-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida:



15

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 157, de uma maneira similar àquela do Exemplo 146.

Ponto de fusão: 221–232 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,70–1,85 (1H, m),
 20 1,85–2,10 (1H, m), 2,60–3,35 (8H, m), 3,40–3,82 (3H, m), 3,85–4,05 (3H, m), 4,05–4,35 (2H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,55–4,80 (2H, m),

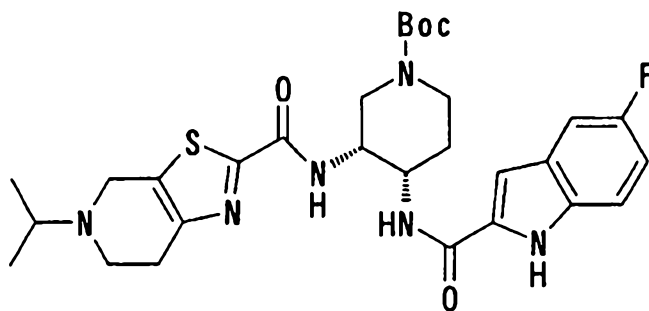
5,75–5,85 (1H,m), 7,08 (1H,br,s), 7,17 (1H,d,J=8,8Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,s), 8,20–8,35 (1H,m), 8,40–8,55 (1H,m), 10,00–10,35 (1H,m), 11,87 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 603 (M+H⁺).

5

Exemplo 159

(3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidino-1-carboxilato de t-butila:



O composto do título foi obtido a partir do
10 composto obtido no Exemplo Referencial 209 e do composto
obtido no Exemplo Referencial 148, de uma maneira similar
àquela do Exemplo 91.

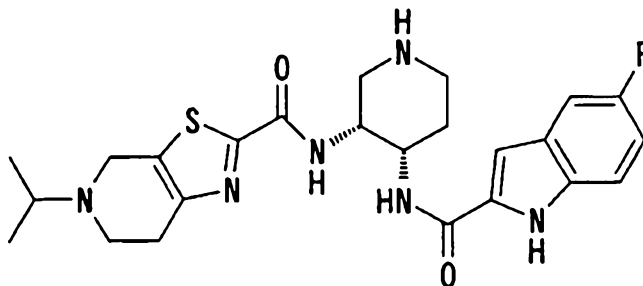
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,16 (6H,d,J=6,6Hz), 1,53 (9H,s), 1,65–1,80
(1H,m), 2,23–2,32 (1H,m), 2,80–3,10 (6H,m), 3,10–3,25 (1H,m),
15 3,80–3,90 (2H,m), 4,00–4,50 (4H,m), 6,91 (1H,s), 6,95–7,05
(1H,m), 7,25–7,40 (2H,m), 7,74 (1H,br,s), 8,21 (1H,br,s), 9,30
(1H,s).

MS (ESI) m/z: 585 (M+H⁺).

Exemplo 160

20 dicloridrato de N-((3R*,4S*)-4-{[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-isopropil-4,5,6,7-

tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



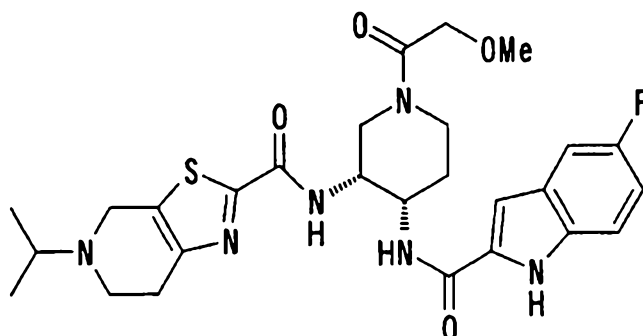
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo 159, de uma maneira similar àquela do Exemplo 95.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,28-1,40 (6H,m), 1,85-2,00 (1H,m), 2,05-2,20 (1H,m), 2,40-2,60 (1H,m), 2,95-3,90 (8H,m), 4,40-4,55 (2H,m), 4,60-4,75 (2H,m), 7,00-7,20 (2H,m), 7,30-7,50 (2H,m), 8,45-8,60 (1H,m), 8,85-9,05 (1H,m), 9,05-9,50 (2H,m), 11,60-11,90 (2H,m).

10 MS (ESI) m/z: 485 (M+H⁺).

Exemplo 161

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-(((5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino)-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il)-5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 160 e cloreto de metóxi-acetila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

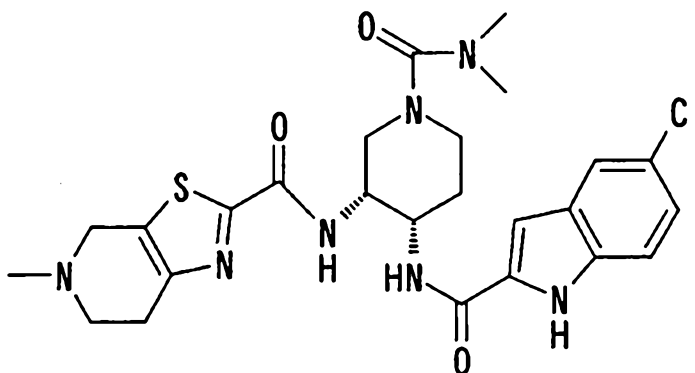
Ponto de fusão: 214-228 °C (decomposto).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,40 (6H,m), 1,68-1,82 (1H,m), 1,85-2,10 (1H,m), 2,90-3,60 (8H,m), 3,60-3,85 (2H,m), 3,85-4,40 (5H,m), 4,40-4,55 (2H,m), 4,60-4,75 (1H,m), 7,00- 10 7,15 (2H,m), 7,35-7,50 (2H,m), 8,15-8,50 (2H,m), 10,80-11,30 (1H,m), 11,73 (1H,d,J6,6Hz).

10 MS (ESI) m/z: 557 (M+H⁺).

Exemplo 162

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-(((5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino)-1-((dimetil-amino)-carbonil]-piperidin-3-
il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e cloreto de N,N-dimetil-carbamoila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

Ponto de fusão: 267-270 °C (decomposto).

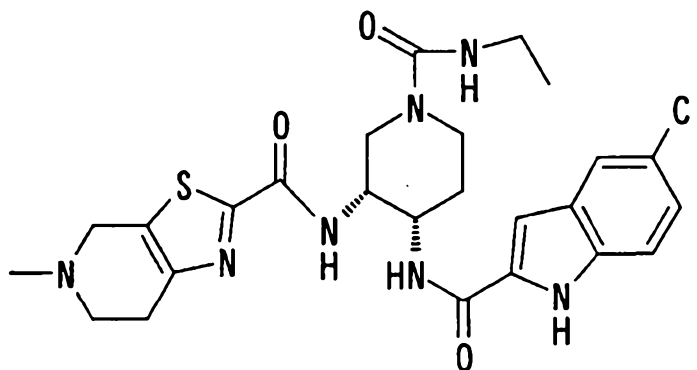
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65-1,78 (1H,m), 1,97-2,10 (1H,m), 2,70

(6H, s), 2,90 (3H, s), 2,95–3,80 (8H, m), 4,25–4,80 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J=8,8,1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,31 (1H, br, s), 8,40 (1H, d, J=+7,3 Hz), 11,15–11,60 (1H, m), 11,82 (1H, s).

5 MS (ESI) m/z: 544 (M+H⁺).

Exemplo 163

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-(((5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino)-1-[(etil-amino)-carbonil]-piperidin-3-il)-
5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e isocianato de etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

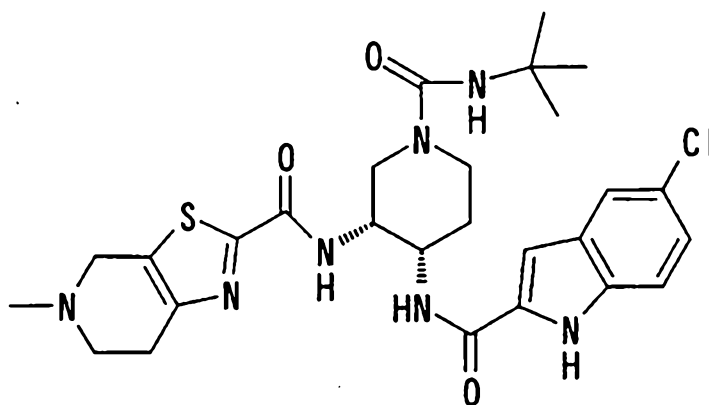
Ponto de fusão: 221–235 °C (decomposto).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,98 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,60–1,70 (1H, m),
 1,80–1,95 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,95–3,40 (6H, m), 3,40–4,00 (4H,
 m), 4,25–4,80 (4H, m), 6,60–6,80 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H,
 dd, J=8,8,1,9 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=1,9 Hz),
 8,02 (1H, br, s), 8,35 (1H, d, J=7,1 Hz), 11,20–11,70 (1H, m), 11,82
 20 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 544 (M+H⁺) .

Exemplo 164

cloridrato de N-((3R*,4S*)-1-[(t-butil-amino)-carbonil]-4-
 {[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-
 5 metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 118 e isocianato de t-butila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 100.

10 Ponto de fusão: 236-238 °C (decomposto) .

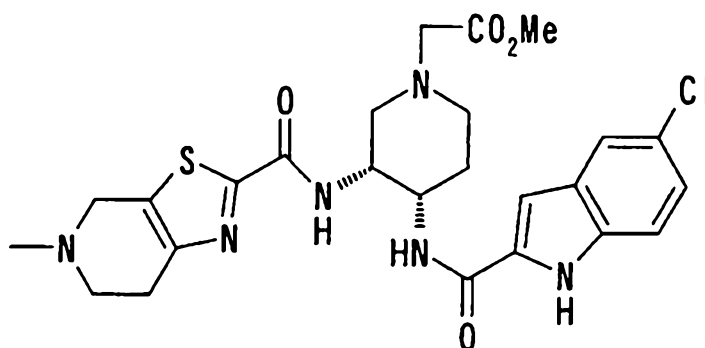
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,21(9H,s), 1,60-1,70(1H,m), 1,80-1,90
 (1H,m), 2,87(3H,s), 3,00-3,40(6H,m), 3,49(1H,br,s), 3,80-
 3,90 (1H,m), 3,90-4,00 (1H,m), 4,20-4,35 (2H,m), 4,47
 (1H,br, s), 5,90(1H,s), 7,06(1H,s), 7,16(1H,dd,J=8,8,1,9Hz),
 15 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,67(1H,d,J=1,9Hz), 8,04(1H,d,J=6,8Hz),
 8,34 (1H,d,J=7,3Hz), 11,22(1H,br,s), 11,79(1H,s) .

MS (FAB) m/z: 572 (M+H⁺) .

Exemplo 165

dicloridrato de 2-((3R*,4S*)-4-([(5-cloro-indol-2-il)-

carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-acetato de metila:



O composto do título foi obtido a partir do
5 composto obtido no Exemplo 118 e bromo-acetato de metila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 102.

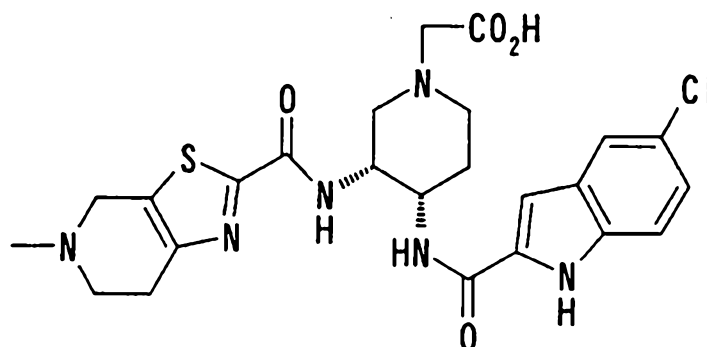
Ponto de fusão: 253-255 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆, 80°C) δ: 1,95-2,10 (1H,m), 2,10-2,25 (1H,m),
2,88 (3H,s), 3,00-3,73 (8H,m), 3,75 (3H,s), 3,97-4,15 (2H,m),
10 4,30-4,80 (4H,m), 7,08-7,20 (2H,m), 7,44 (1H,d,J=8,6Hz), 7,63
(1H,d,J=2,0Hz), 8,42 (1H,d,J=7,3Hz), 8,62 (1H,br,s), 11,82 (1H,
br,s).

MS (ESI) m/z: 545 (M+H⁺).

Exemplo 166

15 cloridrato do ácido 2-((3R*,4S*)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-acético:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo 165, de uma maneira similar àquela do Exemplo 101.

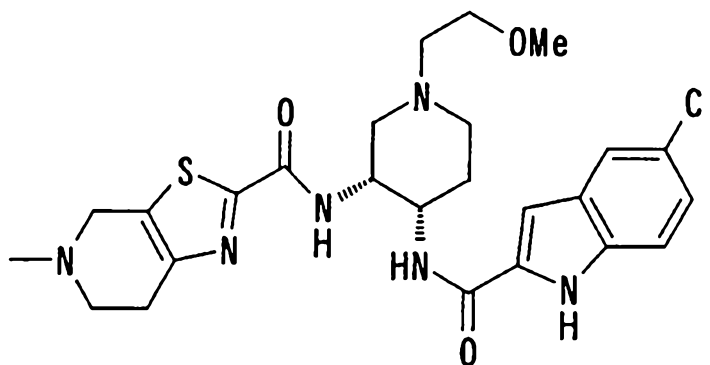
Ponto de fusão: 234-240 °C (decomposto).

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,75-1,95 (1H,m), 2,05-2,20 (1H,m), 2,88 (3H,s), 2,95-3,90 (10H,m), 4,20-4,70 (4H,m), 7,11 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,66 (1H,d,J=2,0 Hz), 8,46 (1H,br,d,J=7,8Hz), 8,65 (1H,br,s), 11,60-12,70 (2H, br,s), 11,91 (1H,br,s).

10

Exemplo 167

dicloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2-metóxi-etil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



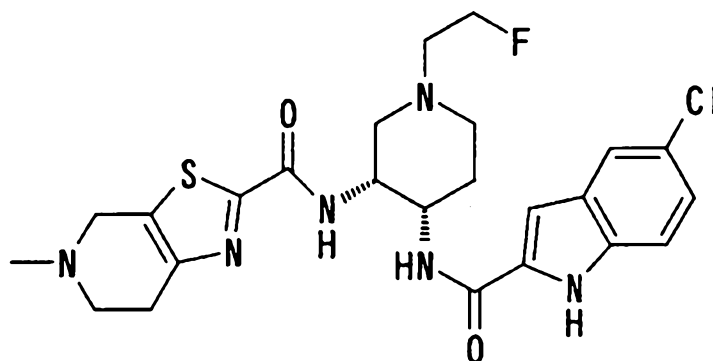
O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo 118 e 2-bromo-etil-metil-eter, de uma maneira similar àquela do Exemplo 102 (A RMN foi medida na forma de uma base livre).

5 Ponto de fusão: 238-242 °C (decomposto).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,75-1,83 (2H,m), 2,27-2,39 (2H,m), 2,52 (3H,s), 2,60-2,66 (1H,m), 2,69-2,75 (1H,m), 2,81-2,90 (2H,m), 2,96-3,07 (2H,m), 3,41 (3H,s), 3,53-3,60 (2H,m), 3,75 (cada 1H,AB tipo d, J=15,5Hz), 4,02-4,05 (1H,m), 4,40 (1H,br), 6,88 (1H,d, J=1,5Hz), 7,18-7,21 (1H,m), 7,31-7,33 (1H,m), 7,63 (1H,d, J=1,5 Hz), 8,17 (1H,d, J=5,0Hz), 8,26 (1H,d, J=7,0Hz), 9,30 (1H,br,s).
 10 MS (FAB) m/z: 531 (M+H⁺).

Exemplo 168

15 dicloridrato de N-[(3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-(2-flúor-etil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo 118 e brometo de 2-flúor-etila, de uma maneira similar àquela do Exemplo 102 (A RMN foi
 20 medida na forma de uma base livre).

Ponto de fusão: 228–233 °C (decomposto).

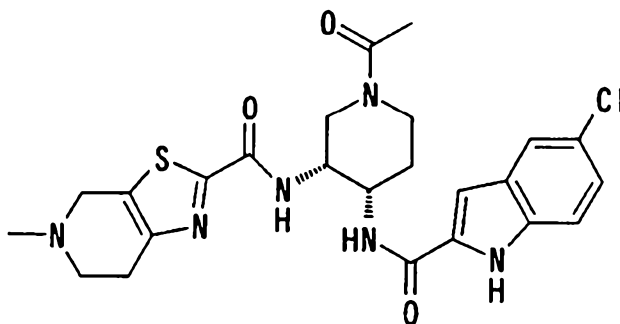
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,77 (2H, dq, J=12,5, 4,0Hz), 2,28–2,32 (1H, m), 2,41 (1H, t, J=12,5Hz), 2,52 (3H, s), 2,65 (1H, d, J=10,5Hz), 2,76–2,81 (1H, m), 2,83–2,86 (3H, m), 2,98–3,05 (3H, m), 3,75 (cada 1H, AB tipo d, J=15,5Hz), 4,02–4,08 (1H, m), 4,45 (1H, br), 4,54–4,59 (1H, m), 4,64–4,70 (1H, m), 6,87 (1H, d, J=1,5Hz), 7,19–7,22 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=8,5Hz), 7,64 (1H, d, J=2,0Hz), 8,11 (1H, d, J=5,5Hz), 8,20 (1H, d, J=7,3Hz), 9,30 (1H, br).

MS (FAB) m/z: 519 (M+H⁺).

10

Exemplo 169

cloridrato de N-((3R,4S)-1-acetil-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano
 15 (7,0 ml) foi adicionada a uma solução (5 ml) do composto
 obtido no Exemplo Referencial 214 (630 mg) em dioxano, e a
 mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A
 mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. Os
 sólidos amarelos assim obtidos (590 mg) e o composto obtido
 20 no Exemplo Referencial 10 (379 mg) foram usados para obter
 uma base livre (330 mg) do composto do título, de uma

maneira similar àquela do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título (A RMN foi realizada na forma de uma base livre).

5 Ponto de fusão: 202-222 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65-1,85 (1H,m), 1,87,2,06 (total 3H,cada s), 1,88-2,10 (1H,m), 2,37 (3H,s), 2,65-2,77 (2H,m), 2,79-2,89 (2H,m), 2,99-3,09 (0,5H,m), 3,30-3,52 (2H,m), 3,64 (2H,s), 3,70-3,80 (0,5H,m), 3,96-4,21 (2H,m), 4,27 (1H,br,s), 4,35-4,48 (1H,m), 7,07,7,11 (total 1H,cada s), 7,18 (1H,d,J=8,8Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,71 (1H,s), 8,16-8,22 (1H,m), 8,37, 8,46 (total 1H,cada d,J=7,8Hz), 11,81, 11,83 (total 1H,cada s).

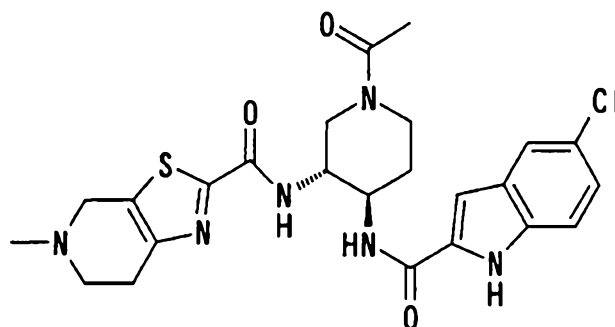
MS (ESI) m/z: 515 (M+H⁺).

[α]²⁵_D = -56° (C = 0,50, metanol)

15

Exemplo 170

cloridrato de N-((3R,4R)-1-acetil-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-piperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
20 composto obtido no Exemplo Referencial 219 e do Exemplo

Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 169.

Ponto de fusão: 221-238 °C.

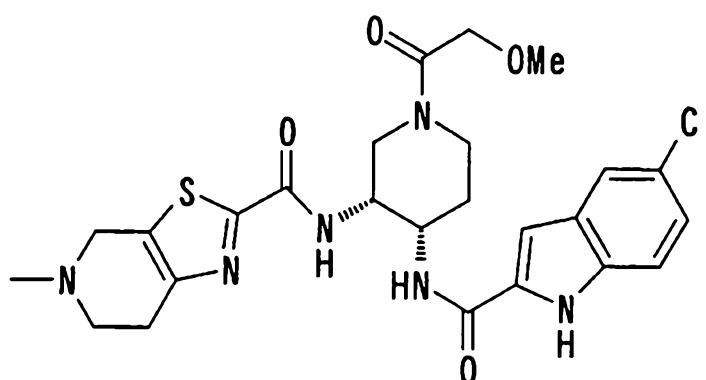
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,56 (0,5H,m), 1,60-1,70 (0,5H,m),
 5 1,89-2,01 (1H,m), 2,05 (3H,s), 2,51-2,67 (1H,m), 2,88 (3H,s),
 3,00-3,22 (3H,m), 3,31-3,40 (3H,m), 3,56-3,67 (0,5H,m), 3,78-
 4,02 (1,5H,m), 4,22-4,44 (2H,m), 4,56-4,72 (1H,m), 7,02 (1H,s),
 7,15 (1H,dd, J=8,8,2,0Hz), 7,37 (1H,d, J=8,8Hz), 7,67 (1H,d, J=
 2,0Hz), 8,42 (1H,d, J=9,8Hz), 8,67-8,78 (1H,m), 11,02-11,14
 10 (1H,m), 11,72 (0,5H,s), 11,74 (0,5H,s).

MS (FAB) m/z: 515 (M+H⁺).

[α]²⁵_D = -105,4° (c = 0,58, metanol).

Exemplo 171

15 cloridrato de N-[(3R,4S)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-
amino}-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 221, de uma maneira similar àquela do Exemplo 169.

20 Ponto de fusão: 207-220 °C.

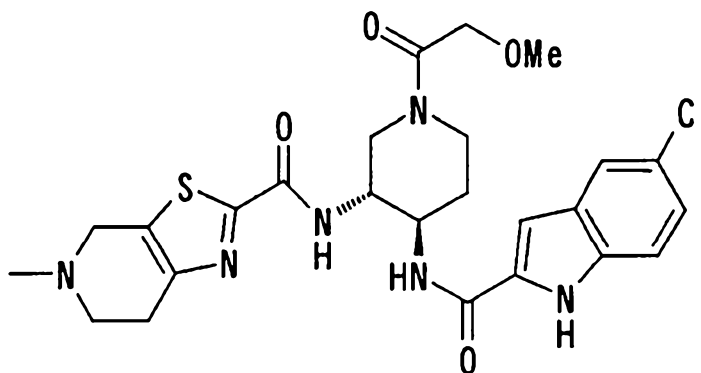
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,70–1,80 (1H,m), 1,85–2,05 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,00–3,20 (2H,m), 3,16 (3H,s), 3,22–3,82 (7H,m), 3,88–4,80 (5H,m), 7,09 (1H,d,J=9,0Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 1,9Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,d,J=1,9Hz), 8,29 (1H,br,s), 8,40–8,50 (1H,m), 11,20–11,50 (1H,m), 11,85 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 545 (M+H⁺).

[α]_D²⁵ = -53,4° (c = 0,52, metanol).

Exemplo 172

cloridrato de N-[(3R,4R)-4-[[5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 223, de uma maneira similar àquela do Exemplo 169.

Ponto de fusão: 213–230 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,56 (0,5H,m), 1,61–1,70 (0,5H,m), 1,89–2,00 (1H,m), 2,05 (3H,s), 2,45–2,67 (1H,m), 2,88 (3H,s), 3,00–3,21 (4H,m), 3,32–3,56 (7H,m), 3,78–3,89 (2H,m), 4,00–4,24 (2H,m), 4,26–4,43 (2H,m), 7,02 (1H,s), 7,13 (1H,dd,J=8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H,d,J=8,8Hz), 7,67 (1H,d,J=2,0Hz), 8,41 (1H,d,

$J=9,8\text{Hz}$), 8,74 (1H,d, $J=9,8\text{Hz}$), 10,80–10,90 (1H,m), 11,72 (1H,s).

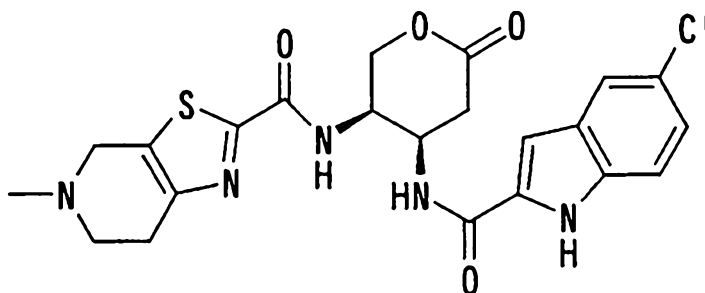
MS (FAB) m/z : 545 ($M+H^+$).

$[\alpha]^{25}_D = -100,3^\circ$ ($c = 0,51$, metanol).

5

Exemplo 173

cloridrato de N-((3R,4R)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-6-oxotetraidro-2H-piran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
10 composto com baixa polaridade obtido no Exemplo Referencial 176 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 169.

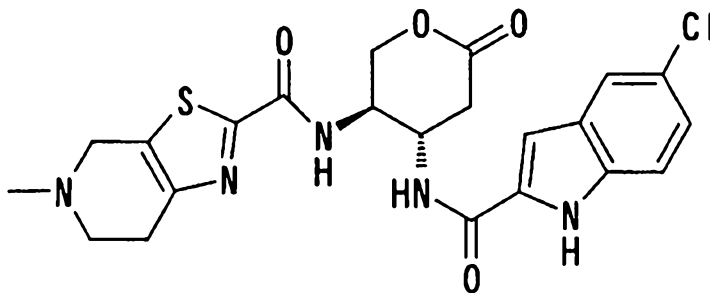
RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,41–2,56 (2H,m), 2,91 (3H,s), 3,01–3,23 (1H,m), 3,24–3,56 (5H,m), 3,62–3,67 (1H,m), 4,21–4,44 (1H,m),
15 4,56–4,78 (2H,m), 7,11 (1H,s), 7,16 (1H,dd, $J=8,8$, 2,0Hz), 7,22 (1H,d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,41 (1H,d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,69 (1H,d, $J=2,0\text{Hz}$), 8,40–8,50 (1H,m), 11,34–11,56 (1H,m), 11,82 (1H,s).

MS (FAB) m/z : 488 ($M+H^+$).

Exemplo 174

20 cloridrato de N-((3R,4S)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-6-oxotetraidro-2H-piran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-

tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto com alta polaridade obtido no Exemplo Referencial 176 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma
5 maneira similar àquela do Exemplo 169.

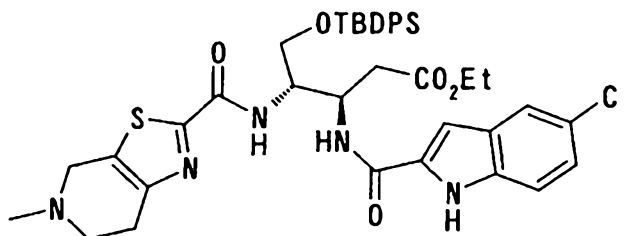
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,41–2,56 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,23–3,41 (2H, m), 3,43–3,50 (2H, m), 3,56–3,67 (2H, m), 4,37 (1H, dd, J=13,9, 7,1 Hz), 4,40–4,50 (1H, m), 4,56–4,78 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J=2,0 Hz),
10 8,44 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,42–11,53 (1H, m), 11,79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 488 (M+H⁺).

Exemplo 175

(3R,4S)-5-{{t-butil-(difenil)-silil}oxi}-3-{{(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-4-{{(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
15

valerato de etila:



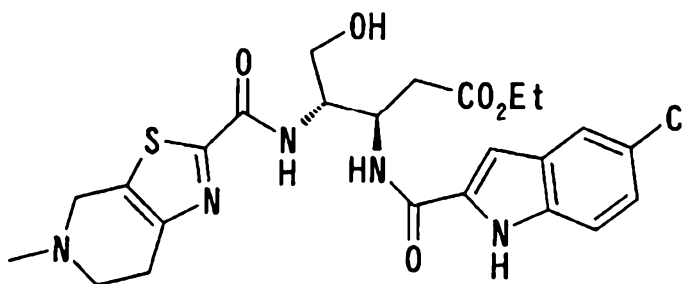
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 225, de uma maneira similar àquela do Exemplo 169.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,09 (9H, s), 1,21 (3H, t, J=7,4 Hz), 2,49 (3H, s),
 5 2,65 (1H, dd, J=15,9, 5,4 Hz), 2,67-2,90 (5H, m), 3,60 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,72 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,78-3,91 (2H, m), 4,00-4,21 (2H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 4,78-4,89 (1H, m), 6,81 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,32-7,52 (m, 7H), 7,63-7,74 (6H, m), 7,89-8,01 (1H, m), 9,18 (1H, s).

10

Exemplo 176

(3R,4S)-3-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-hidróxi-4-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-valerato de etila:



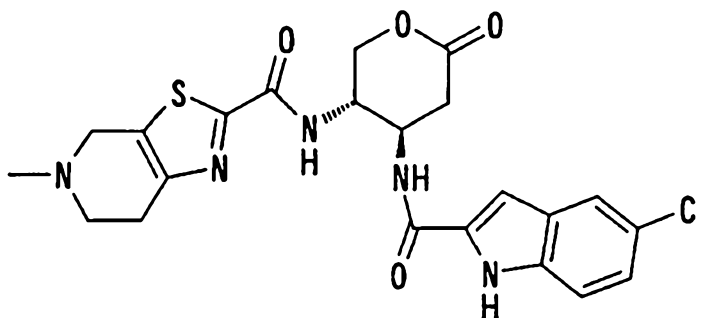
Depois de adicionar ácido fluorídrico/piridina
 15 (0,4 ml) em gotas a uma solução do composto obtido no Exemplo 75 (0,54 g), piridina (4,0 ml) e tetraidrofurano (10 ml) sob resfriamento com gelo, a mistura da reação foi agitada por 18 h, enquanto a temperatura dela era aumentada gradualmente até a temperatura ambiente. A mistura da
 20 reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel

(clorofórmio:metanol 9:1), para obter o composto do título (0,31 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J=7,4Hz), 2,49 (3H, s), 2,67-2,90 (6H, m), 3,62-3,74 (3H, m), 3,78-3,94 (1H, m), 4,00-4,20 (2H, m),
 5 4,30-4,40 (1H, m), 4,80-4,89 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,56 (1H, d, J=8,5Hz), 7,61 (1H, d, J=2,0Hz), 7,88 (1H, d, J=8,5Hz), 9,29 (1H, s).

Exemplo 177

10 cloridrato de N-((3S,4R)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-6-oxotetraidro-2H-piran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



Uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano (20 ml) foi adicionada ao composto obtido no Exemplo 176 (0,31 g), e a mistura foi agitada sob refluxo por 4 h. A mistura
 15 da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi recristalizado em dietil-éter, para obter o composto do título (0,23 g).

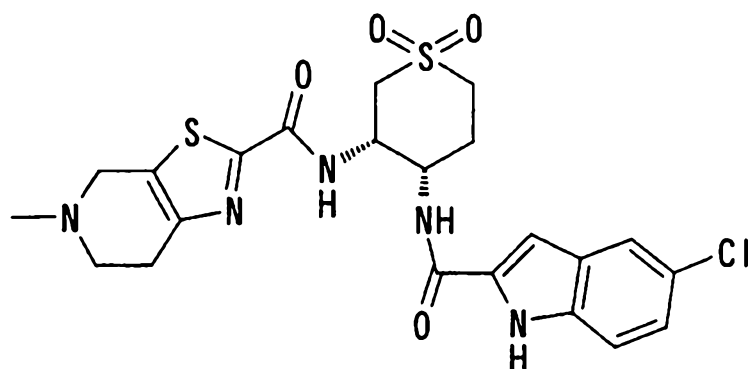
Ponto de fusão: 221-238 °C (decomposto).

RMN-¹H e MS (FAB): iguais àquelas do enantiômero no Exemplo
 20 174.

Exemplo 178

cloridrato de N-((3R*,4R*)-4-(((5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino)-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:

5



Uma base livre do composto do título foi obtida a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 227 e ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com uma solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título.

Ponto de fusão: 241-244 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,14 (1H,br), 2,30-2,34 (1H,m), 2,92 (3H,s), 3,10-3,18 (2H,m), 3,41 (4H,br), 3,68 (2H,br), 4,44 (1H,br), 4,63-4,78 (3H,m), 7,16-7,18 (1H,m), 7,21 (1H,s), 7,43 (1H,d,J=8,5Hz), 7,67 (1H,d,J₄,6Hz), 8,39 (1H,br), 8,94 (1H,br), 11,82 (1H,br).

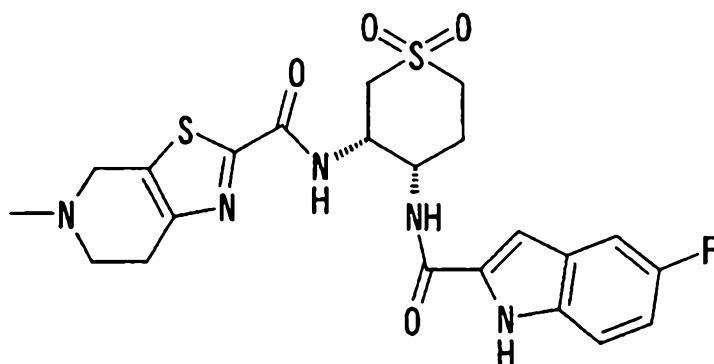
MS (ESI) m/z: 522 (M+H⁺).

Exemplo 179

cloridrato de N-((3R*,4R*)-4-(((5-flúor-indol-2-il)-

20

carbonil]-amino}-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



Uma base livre do composto do título foi obtida a
 5 partir do composto obtido no Exemplo Referencial 227 e ácido
 5-flúor-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela
 do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com uma solução
 de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do
 título.

10 Ponto de fusão: 243-245 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,14 (1H, br), 2,30-2,33 (1H, m), 2,92 (3H, s),
 3,13 (2H, br), 3,51 (4H, br), 3,63 (2H, br), 4,63 (3H, br), 4,78 (1H,
 br), 7,01-7,05 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,37-7,44 (2H, m), 8,36 (1H,
 br), 8,93 (1H, d, J=6,8 Hz), 11,72 (1H, br).

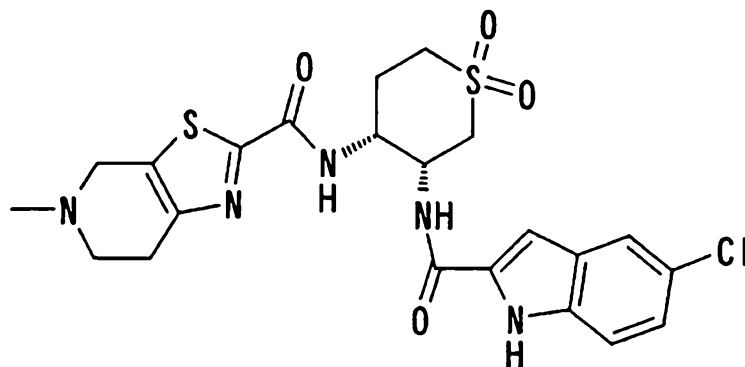
15 MS (ESI) m/z: 506 (M+H⁺).

Exemplo 180

cloridrato de N-((3R*,4R*)-3-[[5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:

20

carboxamida:



Uma base livre do composto do título foi obtida a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 229 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com uma solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título.

Ponto de fusão: 242-247 °C.

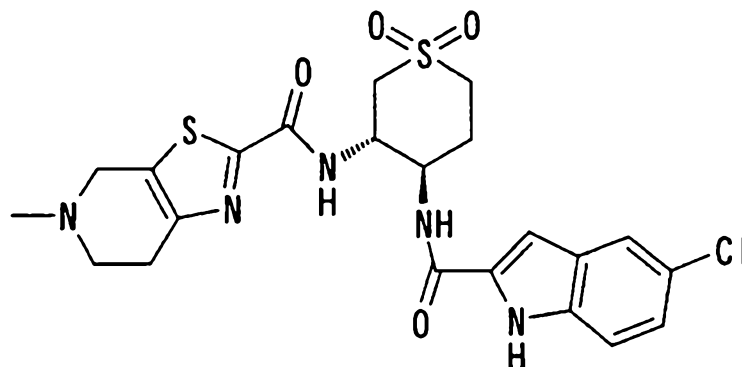
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,16 (1H,br), 2,45 (1H,br), 2,93 (3H,s), 3,13 (2H,br), 3,26 (4H,br), 3,69 (2H,br), 4,45 (1H,br), 4,65-4,77 (3H,m), 7,01 (1H,s), 7,17 (1H,dd, J=8,7, 1,4Hz), 7,43 (1H,d, J=8,5Hz), 7,69 (1H,s), 8,35-8,40 (1H,m), 9,04 (1H,br), 11,86 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 522 (M+H⁺).

Exemplo 181

15 cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-((5-cloro-indol-2-il)-carbonil)-amino)-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:

carboxamida:



Uma base livre do composto do título foi obtida a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 231 e do ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com uma
5 solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título.

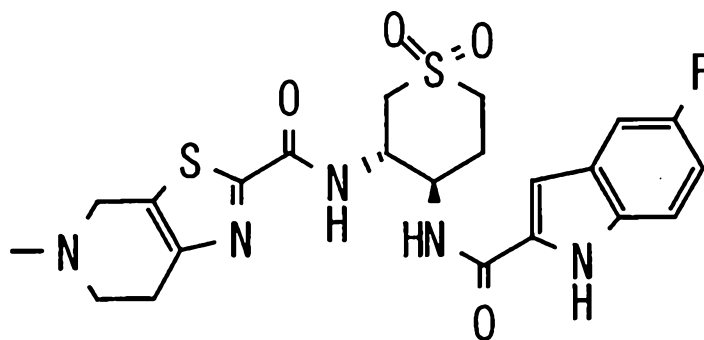
Ponto de fusão: 244–249 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,17–2,27 (2H,m), 2,90 (3H,s), 3,09 (1H,br),
3,18–3,21 (2H,m), 3,31–3,34 (2H,m), 3,60–3,67 (3H,m), 4,41–4,49
10 (2H,m), 4,54–4,59 (2H,m), 7,04 (1H,s), 7,09–7,13 (1H,m), 7,39
(1H,d,J=8,5Hz), 7,61 (1H,d,J=9,9Hz), 8,52–8,56 (1H,m), 8,83–
8,85 (1H,m), 11,65 (1H,d,J=11,9Hz).

MS (ESI) m/z: 522 (M+H⁺).

Exemplo 182

15 cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-flúor-indol-2-il)-
carbonil]-amino]-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-3-il)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



Uma base livre do composto do título foi obtida a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 231 e do ácido 5-flúor-indol-2-carboxílico, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com uma
5 solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título.

Ponto de fusão: 236-241 °C.

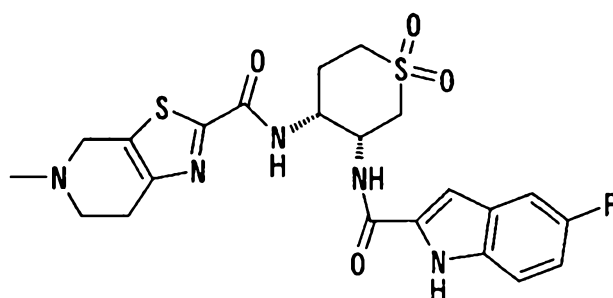
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,20-2,24 (2H,m), 2,89 (3H,s), 3,07 (1H,br),
3,19-3,22 (2H,m), 3,60-3,66 (4H,m), 4,43-4,58 (5H,m), 6,95-7,00
10 (1H,m), 7,04 (1H,s), 7,32-7,38 (2H,m), 8,50 (1H,d,J=8,5Hz),
8,83 (1H,d,J=8,5Hz), 11,59 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 506 (M+H⁺).

Exemplo 183

cloridrato de N-((3R*,4R*)-3-[[5-flúor-indol-2-il)-
15 carbonil]-amino}-1,1-dioxo-hexaidro-1-tiopiran-4-il)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-

carboxamida:



Uma base livre do composto do título foi obtida a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 233 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 91. Esta base livre foi tratada com uma solução de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título.

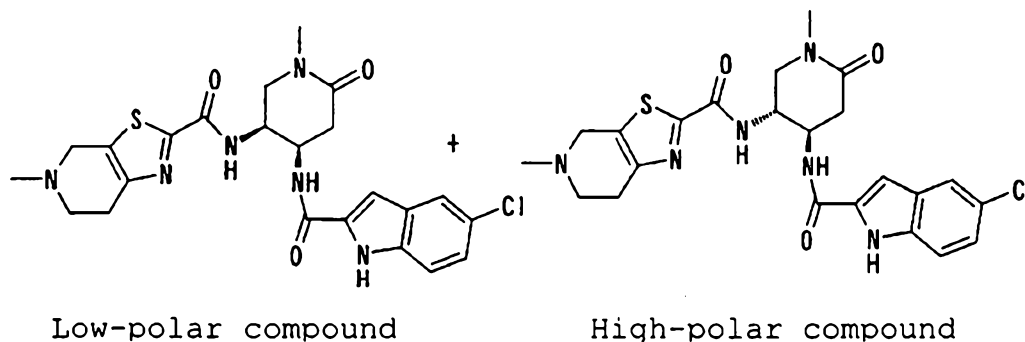
Ponto de fusão: 244-249 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,12-2,18 (1H,m), 2,50 (1H,br), 2,92 (3H,s), 3,17 (3H,br), 3,50-3,61 (5H,m), 4,45 (1H,br), 4,62-4,78 (3H,m), 6,98-7,03 (2H,m), 7,36-7,42 (2H,m), 8,30 (1H,br), 9,00 (1H,d,J=8,0Hz), 11,74 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 506 (M+H⁺).

Exemplo 184

N-((3S,4R)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (composto de baixa polaridade) e N-((3R,4R)-4-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida (composto de alta polaridade):



Composto de baixa polaridade Composto de alta polaridade

O composto do título foi obtido a partir do composto com alta polaridade obtido no Exemplo Referencial 236 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do Exemplo 169.

5 Composto de baixa polaridade:

Ponto de fusão: 189–203 °C (decomposto).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 2,59 (1H, q, J=8,8 Hz), 2,71–2,78 (2H, m), 2,89–3,00 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,12 (1H, dd, J=17,6, 5,4 Hz), 3,43 (1H, dd, J=12,7, 5,1 Hz), 3,70 (1H, d, J=15,2 Hz), 3,77
10 (1H, d, J=15,2 Hz), 3,83 (1H, dd, J=12,7, 3,9 Hz), 4,55–4,67 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,16 (1H, d, J=5,4 Hz), 9,43 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 501 (M+H⁺).

15 Composto de alta polaridade:

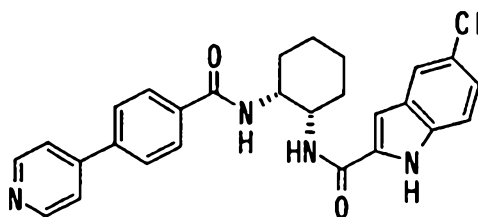
Ponto de fusão: 183–195 °C (decomposto).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,33 (3H, s), 2,41–2,50 (1H, m), 2,62–2,73 (3H, m), 2,75–2,81 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,21–3,32 (2H, m), 3,34–3,50 (2H, m), 3,55 (1H, d, J=15,4 Hz), 3,63 (1H, d, J=15,4 Hz), 4,30–
20 4,40 (0,5H, m), 4,50–4,60 (0,5H, m), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,71 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,74 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 501 (M+H⁺).

Exemplo 185

25 cloridrato de 5-cloro-N-((1R*,2S*)-2-{[4-(piridin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-indol-2-carboxamida:



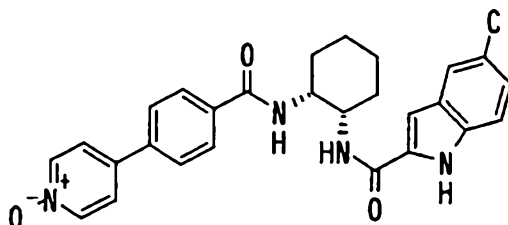
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 237, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,52 (2H,m), 1,60–1,80 (4H,m), 1,96–2,10 (2H,m), 4,24–4,39 (2H,m), 7,15 (1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 7,21 (1H, s), 7,40 (1H,d,J=8,8Hz), 7,64 (1H,d,J=2,0Hz), 8,06 (4H,s), 8,18 (1H,J=7,3Hz), 8,34–8,42 (3H,m), 8,94 (2H,d,J=6,9Hz), 11,91 (1H,s).

10 MS (FAB)m/z: 473 (M+H)⁺.

Exemplo 186

N-óxido de 4-(4-(((1R*,2S*)-2-((5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-fenil)-piridina:



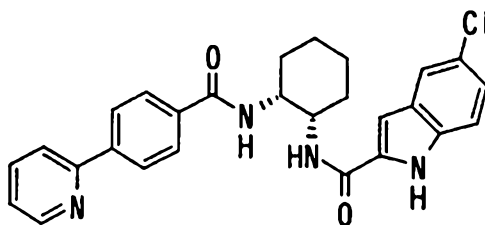
15 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto obtido no Exemplo Referencial 240, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,52 (2H,m), 1,60–1,80 (4H,m), 1,88–2,00 (2H,m), 4,21–4,36 (2H,m), 7,12–7,18 (2H,m), 7,41 (1H,d,J=8,6Hz), 7,66 (1H,s), 7,80–7,87 (4H,m), 7,91 (2H,d,J=8,3Hz), 8,01 (1H,d,J=7,6Hz), 8,09 (1H,d,J=7,3Hz), 8,27 (2H,d,J=6,6Hz),
 5 11,79 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

Exemplo 187

cloridrato de 5-cloro-N-((1R*,2S*)-2-([4-(piridin-2-il)-benzoil]-amino)-ciclo-hexil)-indol-2-carboxamida:



10 O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do ácido 4-(2-piridil)-benzóico (pedido de patente japonesa publicado nº 2000-119253), de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

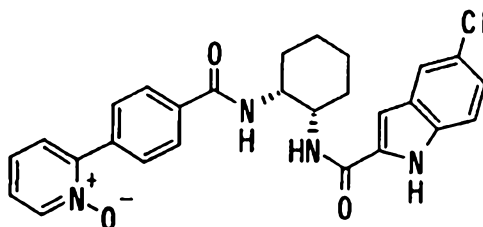
15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39–1,51 (2H,m), 1,60–1,80 (4H,m), 1,89–2,00 (2H,m), 4,24–4,38 (2H,m), 7,12–7,16 (2H,m), 7,36–7,39 (1H,m), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,66 (1H,d,J=2,0Hz), 7,87–7,90 (1H,m), 7,92 (2H,d,J=8,3Hz), 7,98–8,11 (3H,m), 8,15 (2H,d,J=8,3Hz), 8,69 (1H,d,J=4,6Hz), 11,80 (1H,s).

20 MS (FAB) m/z: 473 (M+H)⁺.

Exemplo 188

N-óxido de 2-(4-(((1R*,2S*)-2-((5-cloro-indol-2-il)-

carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-fenil)-
piridina:



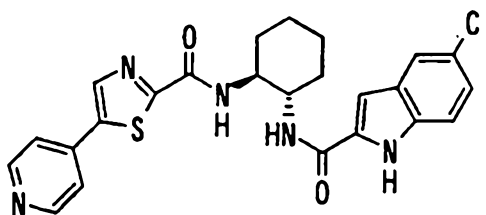
O composto do título foi obtido a partir do
composto obtido no Exemplo Referencial 71 e do composto
5 obtido no Exemplo Referencial 241, de uma maneira similar
àquela do processo descrito no Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39–1,51(2H,m), 1,60–1,79(4H,m), 1,89–
2,00(2H,m), 4,23–4,37(2H,m), 7,12–7,17(2H,m), 7,39–7,43(3H,
m), 7,61–7,64(1H,m), 7,67(1H,d,J=2,0Hz), 7,89(4H,s), 8,00–
10 8,06(1H,m), 8,08–8,02(1H,m), 8,32–8,35(1H,m), 11,79(1H,s).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

Exemplo 189

cloridrato de 5-cloro-N-[(1R*,2R*)-2-([5-(4-(piridin-2-il)-
tiazol-2-il]-carbonil)-amino)-indol-2-carboxamida:



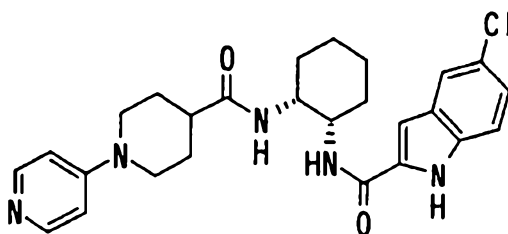
15 O composto do título foi obtido a partir do
composto obtido no Exemplo Referencial 69 e do 5-(4-

piridil)-tiazol-2-carboxilato de lítio (pedido de patente japonesa publicado nº 2000-143623), de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44 (2H, br, s), 1,65 (4H, br, s), 1,85–2,06 (2H, m), 4,23 (1H, br, s), 4,30 (1H, br, s), 7,14–7,23 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,04–8,13 (2H, m), 8,13 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,75–8,87 (3H, m), 11,83 (1H, s).
MS (ESI)m/z: 480 (M+H)⁺.

Exemplo 190

10 cloridrato de 5-cloro-N-[(1R*,2S*)-2-({[1-(piridin-4-il)-piperidin-4-il]-carbonil}-amino)-ciclo-hexil]-indol-2-carboxamida:



Colocou-se o ácido 1-(4-piridil)-piperidino-4-carboxílico (*Tetrahedron* 44:7095, 1998) (206 mg) em
15 suspensão em cloreto de metileno (50 ml), e adicionou-se cloreto de tionila (144 µl) sob resfriamento com gelo, agitando a mistura por 30 min. Depois de adicionar trietil-
amina (969 µl) à mistura da reação, o composto obtido no Exemplo Referencial 71 (328 mg) foi adicionado, agitando a
20 mistura à temperatura ambiente por 30 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se água ao resíduo, a mistura foi concentrada sob pressão

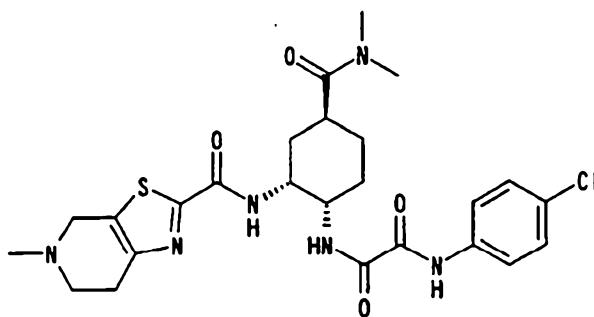
reduzida, e o precipitado depositado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (310 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–2,00 (10H,m), 2,74 (1H,br,s), 3,18 (2H,q,J=12,3Hz), 4,03 (1H,br,s), 4,10–4,25 (3H,m), 7,15–7,55 (4H,m), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,65 (1H,s), 7,91 (1H,d,J=8,8Hz), 8,20–8,35 (3H,m), 11,91 (1H,s), 13,47 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 480 (M+H)⁺.

Exemplo 191

cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil}-etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 242 (288 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (8,0 ml), adicionou-se sucessivamente hidróxido de lítio (46 mg) e água (1,0 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, para obter um produto bruto (292 mg) de 2-(4-cloro-anilino)-2-oxoacetato de lítio, como um sólido incolor. Este produto bruto e o composto obtido no Exemplo Referencial 253 foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (15 ml), a adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (164 mg) e cloridrato de

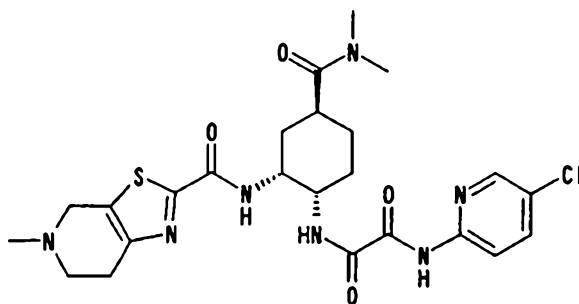
1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (251 mg),
 agitando a mistura à temperatura ambiente por 64,5 h. O
 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
 adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de
 5 sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir
 separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi
 secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois de remover o
 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o
 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em
 10 sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3). Os sólidos
 amarelo-pálidos assim obtidos foram dissolvidos em cloreto
 de metileno, adicionou-se uma solução 1 N (0,52 ml) de ácido
 clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por
 destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se metanol e
 15 dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado
 por filtração, para obter o composto do título (245 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,45–1,55 (1H,m), 1,60–1,80 (3H,m), 1,95–
 2,10 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,80–3,00 (1H,m), 2,92 (3H,s), 2,94
 (3H,s), 3,10–3,40 (2H,m), 3,40–3,80 (2H,m), 3,95–4,05 (1H,m),
 20 4,40–4,80 (3H,m), 7,40 (2H,d,J=8,8Hz), 7,83 (2H,d,J=8,8Hz),
 8,75 (1H,d,J=7,1Hz), 9,00–9,10 (1H,br), 10,81 (1H,s), 11,45–
 11,75 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 547 (M+H)⁺.

Exemplo 192

25 cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil}-etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 243 (240 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (8,0 ml), adicionou-se sucessivamente hidróxido de lítio (41 mg) e água (1,0 ml) à solução, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, para obter 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoacetato de lítio, como um sólido incolor (249 mg).

Por outro lado, adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (200 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 252 (293 mg) em metanol (10 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Depois de remover o paládio sobre carvão por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter um composto bruto (259 mg) de N-[(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida.

Este produto bruto (259 mg) e o sal de lítio (249 mg) preparado acima foram adicionados a N,N-dimetil-formamida (15 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (166 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (235 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 63,5 h. O solvente foi removido

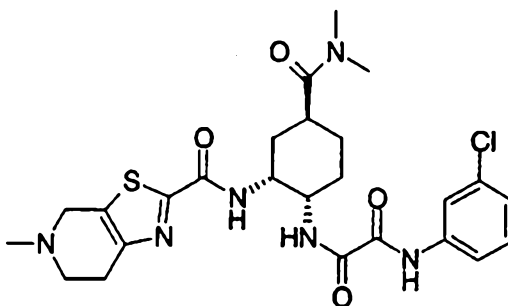
por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 93:7). Os sólidos amarelo-pálidos assim obtidos foram dissolvidos em cloreto de metileno, adicionou-se uma solução 1 N (0,885 ml) de ácido clorídrico em etanol à solução, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se metanol e dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (209 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,40–1,57 (1H,m), 1,60–1,80 (3H,m), 1,95–2,13 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,80–3,00 (1H,m), 2,92 (3H,s), 2,94 (3H,s), 3,10–3,40 (2H,m), 3,40–3,80 (2H,m), 3,95–4,05 (1H,m), 4,37–4,80 (3H,m), 7,90–8,10 (2H,m), 8,45 (1H,d,J=2,2Hz), 8,71 (1H,d,J=7,6Hz), 9,10–9,30 (1H,br), 10,26 (1H,s), 11,30–11,60 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 193

cloridrato de N¹-(3-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 270 (222 mg) e 3-cloro-anilina (63 µl) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (68 mg) e cloridrato de 1-(3-
 5 dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (144 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 40 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de
 10 líquidos, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 30:1). Os sólidos amarelo-pálidos assim
 15 obtidos foram dissolvidos em cloreto de metileno, adicionou-se uma solução 1 N (0,50 ml) de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o
 20 composto do título (174 mg).

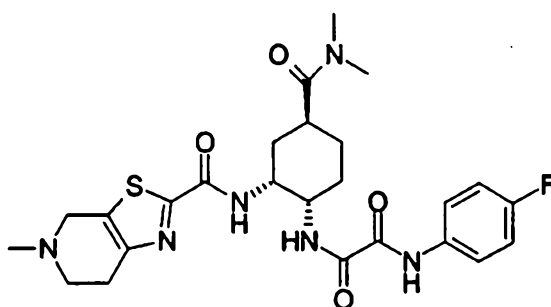
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,62 (1H,m), 1,65-1,90 (3H,m), 1,98-2,20 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,88-3,10 (1H,m), 2,93 (3H,s), 2,94

(3H, s), 3,15–3,40 (2H, m), 3,40–3,90 (2H, m), 3,95–4,10 (1H, m), 4,40–4,80 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J=9,3, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,92–8,05 (1H, m), 8,75 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,95–9,20 (1H, br), 10,87 (1H, s), 11,25–11,45 (1H, br).

5

Exemplo 194

cloridrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
 {[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-
 carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-N²-(4-flúor-fenil)-
 etanodiamida:



10

O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 254, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

15

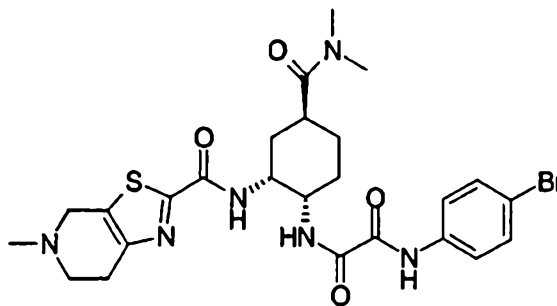
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–2,13 (6H, m), 2,77 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,12–3,82 (7H, m), 3,93–4,04 (1H, m), 4,38–4,46 (1H, m), 4,35–4,75 (1H, m), 7,11–7,21 (2H, m), 7,72–7,84 (2H, m), 8,73 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,93–9,02 (1H, m), 10,70 (1H, s).

20

MS (FAB) m/z: 531 (M+H)⁺.

Exemplo 195

cloridrato de N¹-(4-bromo-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



5 O composto obtido no Exemplo Referencial 255 (152 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (5,0 ml), adicionou-se sucessivamente uma solução aquosa (1,20 ml) 1 N de hidróxido de sódio e metanol (5,0 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. A mistura da reação foi

10 concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno (10 ml) e ácido clorídrico 1 N (2,0 ml) ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,

15 para obter um produto bruto (280 mg) de ácido 2-(4-bromo-anilino)-2-oxoacético, como um sólido incolor. Este produto bruto e o composto obtido no Exemplo Referencial 253 (280 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (30 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (90 mg) e

20 cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (226 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por uma

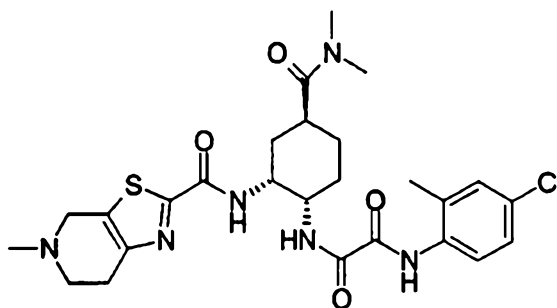
noite. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 97:3). Os sólidos amarelo-pálidos assim obtidos foram dissolvidos em cloreto de metileno, adicionou-se uma solução 1 N (191 µl) de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se metanol e dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (103 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43-1,57 (1H,m), 1,59-1,80 (3H,m), 1,97-2,10 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,84-2,98 (7H,m), 3,18 (2H,br,s), 3,39-3,72 (2H,m), 3,95-4,05 (1H,m), 4,20-4,80 (3H,m), 7,53 (2H,d,J=8,8Hz), 7,77 (2H,d,J=8,8Hz), 8,75 (1H,d,J=7,3Hz), 8,97-9,09 (1H,m), 10,82 (1H,s), 11,11 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 591 (M+H)⁺.

Exemplo 196

cloridrato de N¹-(4-cloro-2-metil-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{ [(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 256, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido

5 clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,55 (1H,m), 1,60–1,80 (3H,m), 2,00–2,10 (2H,m), 2,19 (3H,s), 2,79 (3H,s), 2,80–3,00 (7H,m), 3,31 (2H,br,s), 3,40–3,70 (2H,br), 3,95–4,05 (1H,m), 4,35–4,70 (3H,m), 7,20–7,30 (1H,m), 7,35 (1H,d,J=2,5Hz), 7,43 (1H,d,J=8,6Hz), 8,76 (1H,d,J=6,6Hz), 9,00–9,15 (1H,br), 10,19 (1H,s).

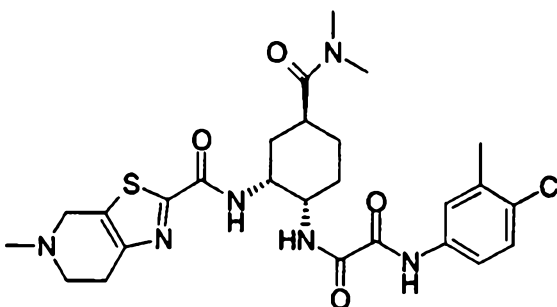
10

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 197

cloridrato de N¹-(4-cloro-3-metil-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:

15



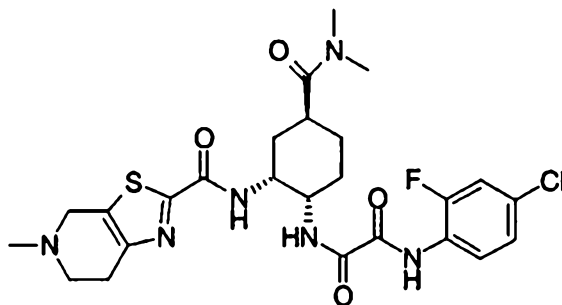
O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 257, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,47-1,53 (1H,m), 1,68-1,80 (3H,m), 1,98-2,09 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,79 (3H,s), 2,80-3,00 (1H,m), 2,95 (6H,s), 3,17-3,19 (3H,m), 3,40-3,80 (1H,m), 3,93-4,02 (1H,m), 4,44-4,56 (3H,m), 7,38 (1H,d,J=8,8Hz), 7,65 (1H,d,J=8,8Hz), 7,74 (1H,s), 8,75 (1H,d,J=7,8Hz), 8,96 (1H,d,J=8,0Hz), 10,69 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 198

15 cloridrato de N¹-(4-cloro-2-flúor-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 258, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial

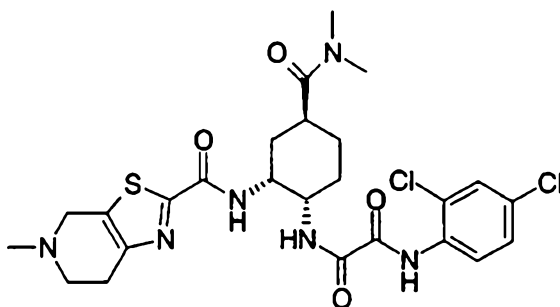
253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,55 (1H,m), 1,58-1,80 (3H,m), 1,95-2,12 (2H,m), 2,77 (3H,s), 2,80-3,00 (1H,m), 2,91 (3H,s), 2,92 (3H,s), 3,10-3,40 (2H,m), 3,40-3,80 (2H,m), 3,95-4,05 (1H,m), 4,30-4,80 (3H,m), 7,29 (1H,d,J=8,5Hz), 7,52 (1H,dd,J=10,3, 2,0 Hz), 7,61 (1H,t,J=8,4Hz), 8,72 (1H,d,J=6,8Hz), 9,00-9,20 (1H,br), 10,38 (1H,s), 11,20-11,45 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 565 (M+H)⁺.

Exemplo 199

cloridrato de N¹-(2,4-dicloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 270 (300 mg) foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (5 ml), e adicionou-se 2,4-dicloro-anilina (165 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (260 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (91 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2 dias. O solvente foi

removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3), para obter uma base livre cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (140 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (110 mg) foram adicionados, agitando a mistura à temperatura ambiente por 18 h. O solvente foi removido por destilação, o resíduo foi fracionado entre água e acetato de etila, e uma camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:19), e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Uma pequena quantidade de metanol foi adicionada ao resíduo, e adicionou-se dietil-éter em gotas, enquanto se irradiava com ondas de ultra-som, para coletar o precipitado formado por filtração. Este produto foi lavado com dietil-éter, para obter o composto do título (60 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,77 (4H,m), 2,03-2,12 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,92-2,96 (7H,m), 3,25 (2H,br,s), 3,49 (1H,br,s), 3,69 (1H,br,s), 3,98-4,04 (1H,m), 4,40-4,43 (1H,m), 4,45 (1H,br,s),

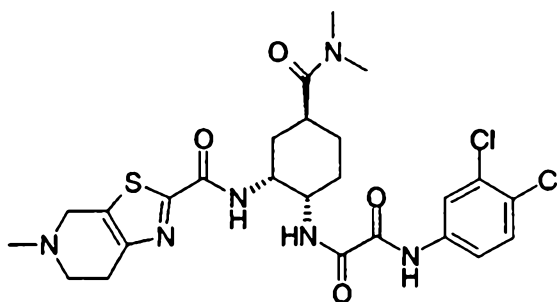
4,69 (1H, br, s), 7,48 (1H, dd, J=8,5, 2,4Hz), 7,75 (1H, d, J=2,4Hz), 7,89 (1H, d, J=8,5Hz), 8,75 (1H, d, J=6,8Hz), 9,21 (1H, br, s), 10,25 (1H, s), 11,55 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 581 (M+H)⁺.

5

Exemplo 200

N¹-(3,4-dicloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida:



Dissolveu-se 3,4-dicloro-anilina (1,62 g) em
 10 cloreto de metileno (20 ml), e adicionou-se sucessivamente
 trietil-amina (1,67 ml) e cloro-oxoacetato de metila (1,01
 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi
 agitada à temperatura ambiente por 21 h. Adicionou-se água
 e cloreto de metileno à mistura da reação, para conduzir
 15 separação de líquidos. A camada aquosa resultante foi
 extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas
 foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro,
 e o solvente foi removido por destilação sob pressão
 reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em etanol (50
 20 ml), e adicionou-se sucessivamente água (25 ml) e hidróxido
 de lítio monoidratado (629 mg), agitando a mistura à

temperatura ambiente por 12,5 h. Adicionou-se mais hidróxido de lítio monoidratado (629 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 5,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, para solidificar. Adicionou-se água e dietil-éter ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. Adicionou-se ácido clorídrico à camada aquosa resultante, para acidificá-la. Os sólidos formados foram coletados por filtração, para obter um produto bruto (1,62 g) de ácido 2-(3,4-dicloro-anilino)-2-oxoacético, como um sólido incolor.

Este produto bruto (191 mg) e o composto obtido no Exemplo Referencial 253 foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (110 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (157 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 67 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila ao resíduo, para conduzir separação de líquidos, e a camada aquosa resultante foi extraída 3 vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 95:5), para obter o composto do título (154 mg).

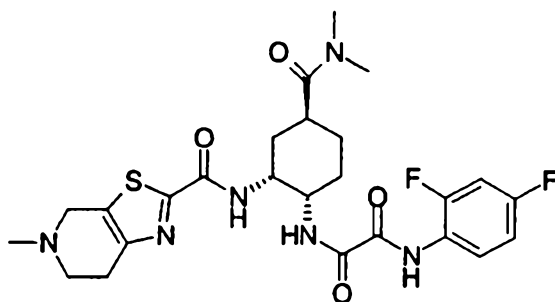
RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,77–1,88 (1H,m), 1,91–1,95 (1H,m), 2,05–2,10 (3H,m), 2,51 (3H,s), 2,77–2,99 (6H,m), 2,95 (3H,s), 3,05 (3H,s), 3,68 (1H,d,J=15,5Hz), 3,74 (1H,d,J=15,5Hz), 4,08–4,13 (1H,m),

4,69–4,72 (1H,m), 7,40 (2H,s), 7,41 (1H,d,J=7,7Hz), 7,90 (1H,s),
8,01 (1H,d,J=7,7Hz), 9,27 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺.

Exemplo 201

5 N¹-(2,4-difluór-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-
carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida:

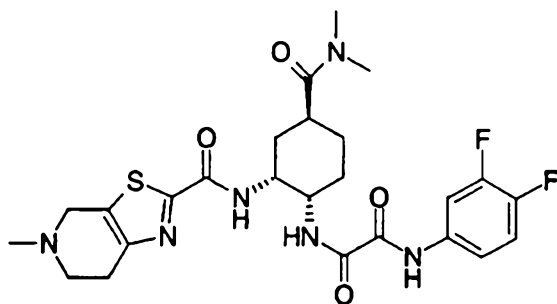


O composto do título foi obtido hidrolisando o
composto obtido no Exemplo Referencial 259 e condensando o
10 hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial
253, de uma maneira similar àquela do processo descrito no
Exemplo 191.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,55–1,62 (1H,m), 1,67–1,98 (2H,m), 2,01–2,18
(4H,m), 2,52 (3H,s), 2,77–3,00 (4H,m), 2,95 (3H,s), 2,99 (3H,s),
15 3,65–3,78 (2H,m), 4,06–4,15 (1H,m), 4,66–4,73 (1H,m), 6,85–6,94
(2H,m), 7,38 (1H,d,J=8,5Hz), 7,96 (1H,d,J=7,3Hz), 8,22–8,29
(1H,m), 9,36 (1H,br).

Exemplo 202

20 N¹-(3,4-difluór-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-
carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida:

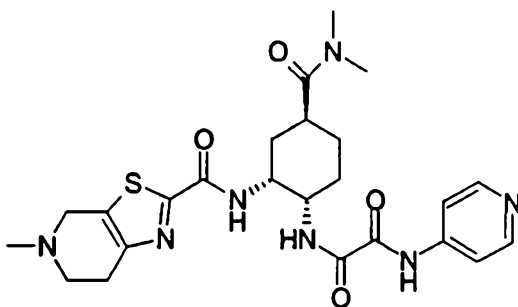


O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 260 e condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,56–1,73 (1H,m), 1,77–1,99 (2H,m), 2,00–2,18 (4H,m), 2,52 (3H,s), 2,75–3,00 (4H,m), 2,95 (3H,s), 3,06 (3H,s), 3,64–3,79 (2H,m), 4,05–4,14 (1H,m), 4,68–4,75 (1H,m), 7,09–7,21 (2H,m), 7,38 (1H,d,J=8,8Hz), 7,72 (1H,ddd,J=12,0, 7,1, 2,6 Hz), 7,95 (1H,d,J=7,8Hz), 9,22 (1H,br).

Exemplo 203

N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-N²-(piridin-4-il)-etanodiamida:



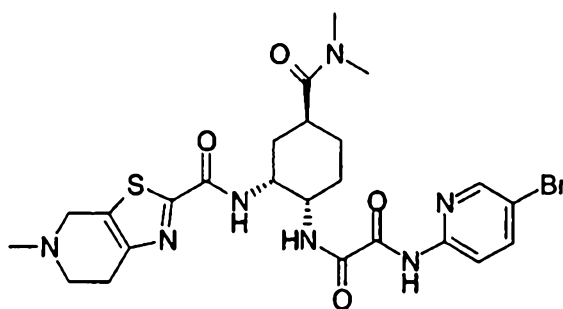
composto obtido no Exemplo Referencial 261, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-2,10 (6H,m), 2,77 (3H,s), 2,927 (3H,s), 2,933 (3H,s), 3,05-4,20 (8H,m), 4,40-4,55 (1H,m), 8,27 (2H,d, J=6,8Hz), 8,67 (1H,d, J=8,0Hz), 8,71 (2H,d, J=6,8Hz), 9,10-9,30 (1H,br), 11,81 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 514 (M+H)⁺.

Exemplo 204

cloridrato de N¹-(5-bromo-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



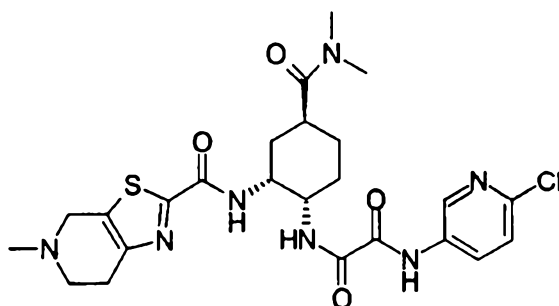
O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 262, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 195.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43–1,57 (1H,m), 1,61–1,81 (3H,m), 1,98–2,15 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,86 (3H,s), 2,89–3,01 (4H,m), 3,18 (2H,br,s), 3,50 (2H,br,s), 3,95–4,05 (1H,m), 4,35–4,62 (3H,m), 7,97 (1H,d,J=9,0Hz), 8,12 (1H,dd,J=9,0,2,4Hz), 8,52 (1H,d,J=2,4Hz), 8,70 (1H,d,J=7,5Hz), 9,18 (1H,d,J=7,5Hz), 10,25 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 592 (M+H)⁺.

Exemplo 205

10 cloridrato de N¹-(6-cloro-piridin-3-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 263 (200 mg), que era um produto bruto, foi dissolvido em metanol (10 ml), aquecendo a solução até 50 °C, e adicionou-se uma solução aquosa 1 N (3 ml) de hidróxido de sódio, agitando a mistura por 5 min. A esta mistura adicionou-se ácido clorídrico 1 N, para ajustar o pH até uma acidez fraca. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter um resíduo que continha ácido 2-[(2-cloropiridin-5-il)-amino]-oxoacético. Este resíduo e o composto

obtido no Exemplo Referencial 253 (250 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (5 ml), e adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (328 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (46 mg), agitando a

5 mistura à temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno ao resíduo, para conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre

10 sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 47:3), para obter uma base livre do composto do título, como um sólido amarelo-pálido. Este

15 produto foi dissolvido em cloreto de metileno, adicionou-se uma solução 1 N (862 µl) de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Uma pequena quantidade de metanol foi adicionada ao resíduo, e adicionou-se acetato de etila e dietil-éter em gotas,

20 enquanto se irradiava com ondas de ultra-som, para coletar o precipitado formado por filtração. Este produto foi lavado com dietil-éter, para obter o composto do título (229 mg).

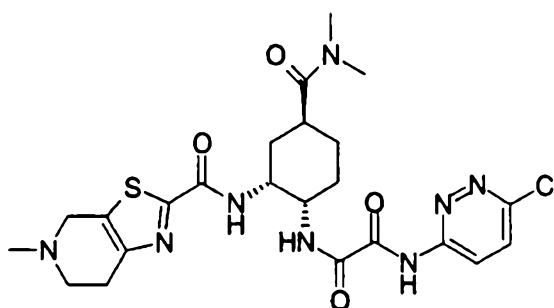
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46–1,75 (4H,m), 1,99–2,09 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,92–2,95 (7H,m), 3,12–3,53 (3H,m), 3,70 (1H,br,s), 3,99

25 –4,06 (1H,m), 4,44 (2H,br,s), 4,69, 4,73 (1H,cada s), 7,53 (1H,d,J=8,5Hz), 8,23–8,25 (1H,m), 8,72–8,77 (1H,m), 8,85 (1H,s), 9,07, 9,16 (1H,cada d,J=8,1Hz), 11,09 (1H,d,J=8,1Hz), 11,78 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 206

cloridrato de N¹-(6-cloro-piridazin-3-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
 5 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
 ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o
 composto obtido no Exemplo Referencial 264, condensando o
 hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial
 10 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido
 clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo
 descrito no Exemplo 191.

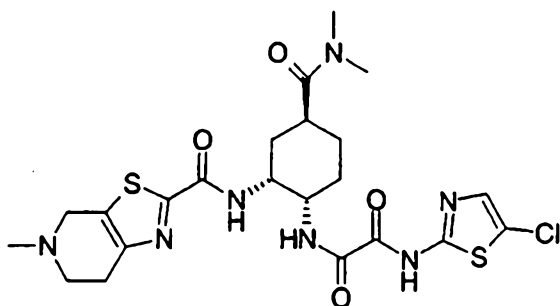
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44-1,57 (1H,m), 1,62-1,80 (3H,m), 2,00-
 2,10 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,86 (3H,br,s), 2,94 (3H,s), 2,95-10
 15 3,01 (1H,m), 3,14-3,23 (2H,m), 3,45-3,63 (2H,m), 3,96-4,08 (1H,
 m), 4,40-4,60 (3H,m), 7,97 (1H,d,J=9,3Hz), 8,26 (1H,d,J=9,3Hz),
 8,69 (1H,d,J=7,6Hz), 9,20 (1H,d,J=7,6Hz), 11,06 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 549 (M+H)⁺.

Exemplo 207

20 cloridrato de N¹-(5-cloro-tiazol-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-

tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-
hexil)-etanodiamida:



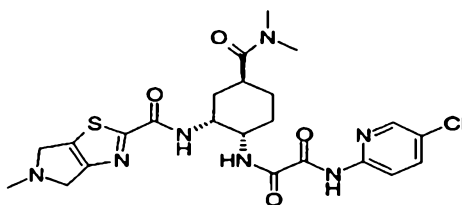
O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 265, condensando o
 5 hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35–2,10 (6H,m), 2,77 (3H,s), 2,92 (3H,s),
 10 2,93 (3H,s), 3,05–4,23 (8H,m), 4,32–4,80 (2H,m), 7,59 (1H,s),
 8,63 (1H,d,J=7,6Hz), 9,14 (1H,d,J=7,6Hz).

MS (FAB) m/z: 554 (M+H)⁺.

Exemplo 208

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 15 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6-diidro-4H-
pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-
etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 266 (210 mg) e o composto obtido no Exemplo Referencial 272 (350 mg) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (15 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (205 mg) e
 5 cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (290 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila ao resíduo, para
 10 conduzir separação de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1). Os sólidos
 15 amarelo-pálidos assim obtidos foram dissolvidos em cloreto de metileno, adicionou-se uma solução 1 N (0,46 ml) de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se metanol e dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado
 20 por filtração, para obter o composto do título (248 mg).

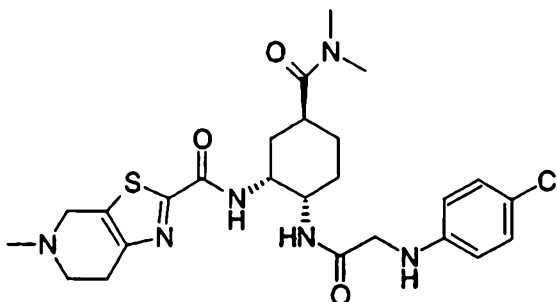
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,47–1,50 (1H,m), 1,69–1,76 (3H,m), 1,98–2,06 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,98–3,05 (1H,m), 3,10 (3H,s), 3,49–4,62 (6H,m), 7,98–8,03 (2H,m), 8,45 (1H,s), 8,73 (1H,d,J=7,6Hz), 9,10 (1H,d,J=8,0Hz), 10,30 (1H,s).

25 MS (FAB) m/z: 534 (M+H)⁺.

Exemplo 209

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[2-(4-cloro-anilino)-acetil]-amino}-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-

4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



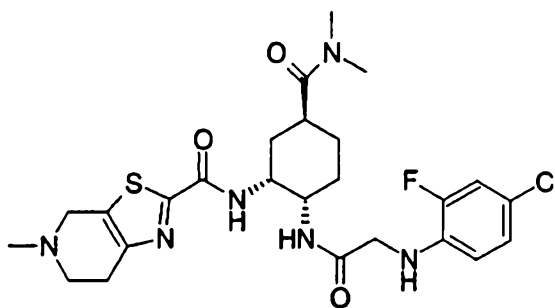
O composto obtido no Exemplo Referencial 267 (2,3 g) foi dissolvido em etanol (10 ml), e adicionou-se uma solução aquosa 1 N (20 ml) de hidróxido de sódio, agitando a
 5 mistura à temperatura ambiente por 2 h. Depois de adicionar ácido clorídrico 1 N (20 ml) à mistura da reação, a mistura foi diluída com água e agitada por 30 min. Os insolúveis depositados foram coletados por filtração, para obter o ácido 2-(4-cloro-anilino)-acético (1,05 g), como um sólido
 10 incolor. Este sólido e o composto obtido no Exemplo Referencial 253 (0,25 g) foram dissolvidos em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (0,11 g) e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (0,23 g), agitando a mistura à
 15 temperatura ambiente por 4 dias. Depois que a mistura da reação foi diluída com clorofórmio e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada cloreto de sódio, a camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
 20 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel

(clorofórmio:metanol 97:3). O sólido amarelo-pálido assim obtido foi dissolvido em etanol, adicionou-se uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se metanol e dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (0,15 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,41 (1H,m), 1,59-1,80 (3H,m), 1,82-1,95 (2H,nB, 2,76 (3H,s), 2,93 (3H,s), 2,94 (3H,s), 2,99-3,10 (1H,m), 3,10-3,22 (2H,m), 3,42-3,60 (2H,m), 3,60-15 3,77 (2H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 4,35-4,48 (2H,m), 4,68-4,80 (1H,m), 6,40 (1H,d,J=6,7Hz), 6,44 (1H,d,J=6,7Hz), 6,90 (1H,d,J=6,7Hz), 7,00 (1H,d,J=6,7Hz), 7,70-7,89 (1H,m), 8,35-8,42 (1H-{,m), 11,05-11,38 (1H,m).

Exemplo 210

15 cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloro-2-flúor-anilino)-acetil]-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



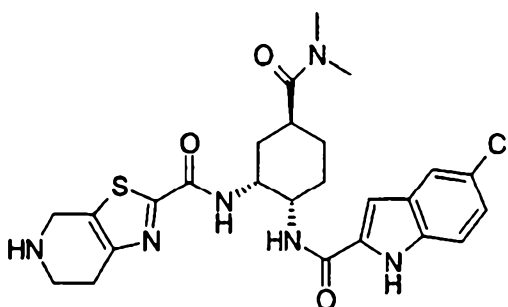
O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 268, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido

clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 209.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,42 (1H,m), 1,55-1,78 (3H,m), 1,80-2,00 (2H,m), 2,76 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,94 (3H,s), 2,99-3,10 (1H,m), 3,10-3,22 (2H,m), 3,42-3,60 (2H,m), 3,60-3,77 (2H,m), 3,85-4,00 (1H,m), 4,33-4,48 (2H,m), 4,65-4,80 (1H,m), 6,41 (1H,t, J=8,8Hz), 6,73 (1H,dt, J=8,8, 1,2Hz), 7,08 (1H,dd, J=11,7, 1,2Hz), 7,78-7,92 (1H,m), 8,35-8,42 (1H,m), 11,18-11,50 (1H, m).

Exemplo 211

10 cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 432 com o composto obtido no Exemplo Referencial 34, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

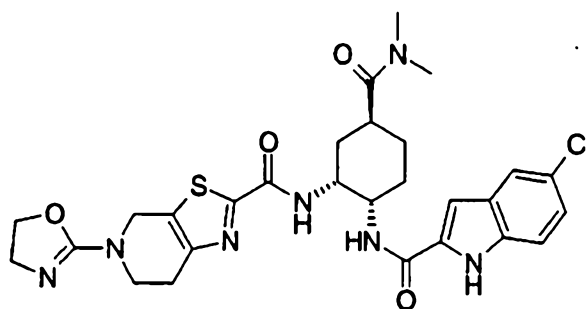
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,45-1,60 (1H,m), 1,70-2,15 (6H,m), 2,80 (3H,s), 2,97 (3H,s), 2,95-3,15 (2H,m), 3,35-3,55 (2H,m), 4,05-4,20 (1H,m), 4,46 (2H,s), 4,50-4,65 (1H,m), 7,05 (1H,s), 7,16 (1H,dd, J=8,8, 2,2Hz), 7,41 (1H,d, J=8,8Hz), 7,68 (1H,s), 8,30-

8,45 (1H,br), 9,30–9,50 (1H,br), 11,78 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 529 (M+H)⁺.

Exemplo 212

5 N-{(1R,2S,5S)-2-{[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-5-(4,5-diidro-oxazol-2-il)-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 211 (250 mg) foi colocado em suspensão em cloreto de metileno, e adicionou-se uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, agitando a
10 mistura intensamente. A camada orgânica resultante foi separada e secada sobre sulfato de sódio anidro. Adicionou-se então trietil-amina (0,5 ml) e isocianato de bromo-etila (43 µl), agitando a mistura à temperatura ambiente por 20 h. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de
15 sódio, para separar uma camada orgânica. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 22:3), para obter o composto do
20 título (227 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50–2,15 (4H,m), 2,15–2,40 (2H,m), 2,80–3,00

(1H,m), 2,97(3H,s), 3,11(3H,s), 3,70-3,95(4H,m), 4,10-4,30
 (1H,m), 4,30-4,50(2H,m), 4,60-4,70(1H,m), 4,74(2H,s), 6,85
 (1H,s), 7,21(1H,dd,J=8,8, 2,2Hz), 7,34(1H,d,J=8,8Hz), 7,50
 (1H,br,s), 7,62(1H,s), 7,87(1H,br,s), 9,48(1H,br,s).

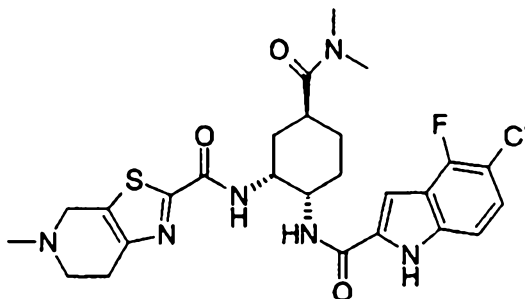
5 MS (531) m/z: 598(M+H)⁺.

Exemplo 213

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-4-flúor-indol-2-
il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-
hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-

10

carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 144 (140 mg) foi
 dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e o composto
 obtido no Exemplo Referencial 274 (100 mg), cloridrato de 1-
 (3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (140 mg) e 1-
 15 hidróxi-benzotriazol monoidratado (110 mg) foram
 adicionados, agitando a mistura à temperatura ambiente por
 18 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão
 reduzida, o resíduo foi fracionado entre água e acetato de
 etila, e uma camada aquosa foi extraída com acetato de
 20 etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas,
 lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e

depois secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:19), dando
5 (1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-4-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil-carbamato de t-butila (260 mg).

O pó assim obtido foi dissolvido em cloreto de metileno (5 ml), adicionou-se uma solução 4 N (1,2 ml) de
10 ácido clorídrico em dioxano. Depois de agitar a mistura da reação à temperatura ambiente por 3,5 h, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se cloreto de metileno (10 ml) ao resíduo, e a mistura foi concentrada. Depois de repetir este processo 3 vezes, o
15 resíduo foi secado sob pressão reduzida, para obter N-{{(1S,2R,5S)-2-amino-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-cloro-4-flúor-indol-2-carboxamida bruta. Este produto foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (50 ml), e adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 10
20 (150 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (140 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (110 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 18 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi fracionado em um solvente misto de
25 água/acetato de etila/tetraidrofurano, e uma camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secadas sobre sulfato

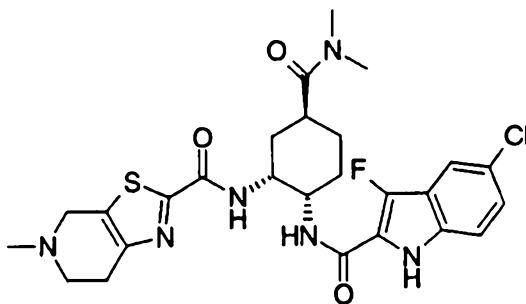
de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:19), para obter uma base livre (270 mg) do composto do título. Este produto foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), e adicionou-se uma solução 1 N (0,72 ml) de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura à temperatura ambiente por 30 min. Os cristais depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (200 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,24-1,98 (6H,m), 2,33-3,33 (6H,m), 2,81 (3H,s), 2,90 (3H,s), 2,99 (3H,s), 4,12 (1H,br,s), 4,30-4,70 (1H,m), 4,60 (1H,br,s), 7,21 (1H,s), 7,27 (2H,br,s), 8,37 (1H,d,J=8,1Hz), 8,43 (1H,d,J=7,6Hz), 12,11 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 214

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-3-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo 279 (250 mg) foi

dissolvido em cloreto de metileno (60 ml), e adicionou-se uma solução 4 N (1,3 ml) de ácido clorídrico em dioxano. Depois de agitar a mistura da reação à temperatura ambiente por 5,5 h, adicionou-se mais solução 4 N (0,65 ml) de ácido
5 clorídrico em dioxano, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno (10 ml) ao resíduo, e a mistura foi concentrada. Este processo foi repetido 3 vezes. O resíduo foi secado sob pressão
10 reduzida, o produto bruto assim obtido foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (50 ml), e adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 10 (160 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (150 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (120 mg), agitando a
15 mistura à temperatura ambiente por 18 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi fracionado em um solvente misto de água/acetato de etila, e uma camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas resultantes foram combinadas,
20 lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 2:23 →
25 1:9), para obter uma base livre (260 mg) do composto do título. Este produto foi dissolvido em cloreto de metileno, e adicionou-se uma solução 1 N (0,69 ml) de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura à temperatura ambiente por 30

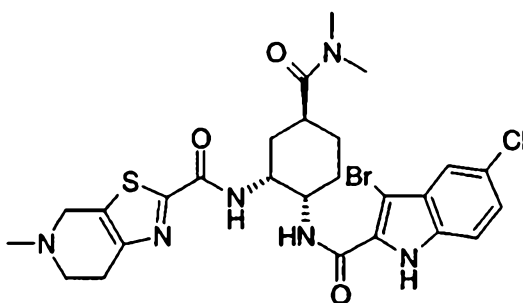
min. O solvente foi removido por destilação. O resíduo foi dissolvido em metanol, e adicionou-se dietil-éter e hexano. Os cristais assim obtidos depositados foram coletados por filtração, para obter o composto do título (230 mg).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,56 (1H,m), 1,73-1,78 (3H,m), 1,94-2,02 (2H,m), 2,33-3,55 (6H,m), 2,80 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,98 (3H,s), 4,17 (1H,br,s), 4,30-4,80 (1H,br), 4,62 (1H,br,s), 7,25 (1H,d,J=8,8, 1,7Hz), 7,40 (1H,d,J=8,8, 1,7Hz), 7,65 (1H,d,J=1,7Hz), 7,72 (1H,d,J=5,9Hz), 8,74 (1H,d,J=8,0Hz), 10,85-
10 11,35 (1H, br), 11,71 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 215

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(3-bromo-5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-
15 hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 282 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano, e condensando o composto
20 assim tratado com o composto obtido no Exemplo Referencial

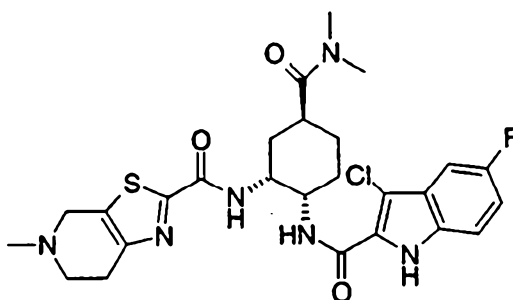
10, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 214.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,51–2,01 (6H,m), 2,33–3,29 (7H,m), 2,81 (3H,s), 2,88 (3H,s), 3,01 (3H,s), 4,20 (1H,br,s), 4,48 (1H,br),
 5 4,70–4,73 (1H,m), 7,29 (1H,dd,J=8,9, 1,8Hz), 7,45–7,49 (2H,m), 7,80 (1H,d,J=7,6Hz), 8,76 (1H,d,J=8,8Hz), 12,31 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 622 (M+H)⁺.

Exemplo 216

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(3-cloro-5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-
 10 hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



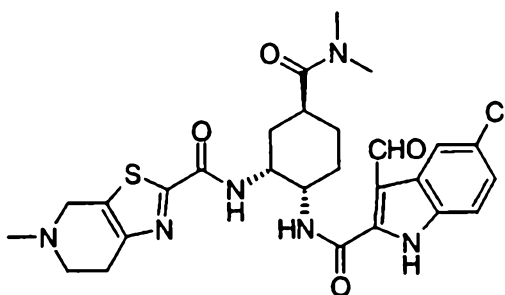
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 253 e do composto
 15 obtido no Exemplo Referencial 284, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,51 (1H,m), 1,75–2,00 (5H,m), 2,79 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,10–3,21 (3H,m), 3,29–3,41 (4H,m), 4,11–4,21 (1H,m), 4,62–4,75 (1H,m), 7,14 (1H,dt,J=8,8, 2,4Hz),
 20 7,24 (1H,dd,J=8,8, 2,4Hz), 7,45 (1H,dd,J=8,8, 4,4Hz), 7,69 (1H,d,J=2,5Hz), 8,79 (1H,d,J=2,5Hz), 12,10 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 217

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(3-cloro-3-formil-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino) carbonil]-ciclo-
5 hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 253 e do composto obtido no Exemplo Referencial 286, de uma maneira similar
10 àquela do processo descrito no Exemplo 5.

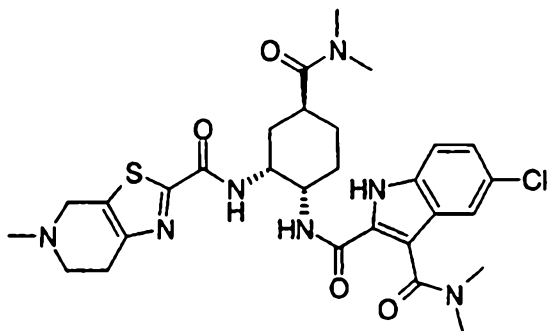
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,51 (1H,m), 1,75-1,89 (4H,m), 1,90-2,01 (1H,m), 2,80 (3H,s), 2,91 (3H,s), 3,03 (3H,s), 3,05-3,33 (3H,m), 3,60-3,71 (1H,m), 4,11-4,21 (1H,m), 4,32-4,44 (1H,m), 4,62-4,75 (2H,m), 7,35 (1H,dd, J=8,0,1,4Hz), 7,56 (1H,d, J=8,0
15 Hz), 8,21 (1H,d, J=1,4Hz), 8,65 (1H,t, J=7,4Hz), 9,92 (1H,d, J=6,5Hz), 10,15 (1H,t, J=9,1Hz), 13,00 (1H,dt, J=6,4Hz).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H)⁺.

Exemplo 218

cloridrato de 5-cloro-N²-{(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino) carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]
20 piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil-N³,N³-dimetil-

indol-2,3-dicarboxamida:



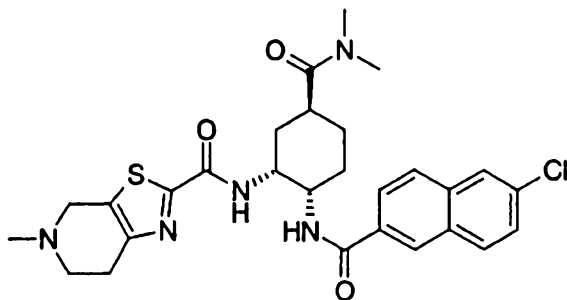
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 253 e do composto obtido no Exemplo Referencial 289, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,51 (1H,m), 1,75–2,01 (5H,m), 2,78 (9H,s), 2,93 (3H,s), 3,01 (3H,s), 3,10–3,33 (3H,m), 3,40–3,50 (1H,m), 3,65–3,75 (1H,m), 4,01–4,09 (1H,m), 4,32–4,44 (1H,m), 4,62–4,75 (2H,m), 7,25 (1H,d,J=8,0Hz), 7,40–107,50 (2H,m), 8,62 (1H,br), 9,08 (1H,br), 12,28 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 614 (N+H)⁺.

Exemplo 219

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-[(6-cloro-2-naftoil)-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



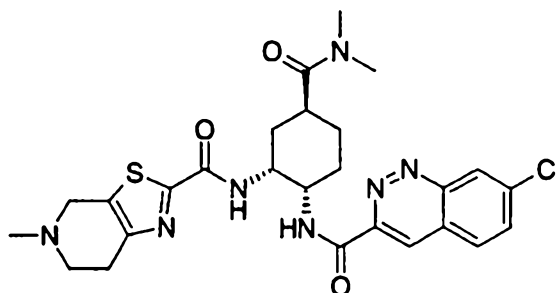
O composto obtido no Exemplo Referencial 294 (270 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), e adicionou-se uma solução 1 N (10 ml) de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura por 90 min. O solvente foi
 5 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (7 ml). O composto obtido no Exemplo Referencial 10 (110 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (100 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (70 mg),
 10 agitando a mistura à temperatura ambiente por 23 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se água para conduzir extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por
 15 destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 → 10:1). A base livre assim obtida foi dissolvida em metanol, e adicionou-se uma solução 1 N (0,30 ml) de ácido clorídrico em etanol. O
 20 resíduo foi lavado com acetato de etila, para obter o composto do título (130 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,45–1,60 (1H,m), 1,70–1,90 (3H,m), 1,90–2,10 (2H,m), 2,81 (3H,s), 2,91 (3H,s), 3,00 (3H,s), 3,00–3,22 (3H,m), 3,53 (2H,br), 4,10–4,20 (1H,m), 4,30–4,70 (3H,m), 7,59
 25 (1H,dd,J=8,8, 2,2Hz), 7,87 (1H,d,J=8,5Hz), 7,96 (1H,d,J=8,5 Hz), 8,02 (1H,d,J=8,8Hz), 8,10 (1H,d,J=2,2Hz), 8,33 (1H,s), 8,43 (1H, d,J=8,1Hz), 8,52 (1H,d,J=7,3Hz).

MS (FAB) m/z: 554 (M+H)⁺.

Exemplo 220

cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)
carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]
piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-cinolino-3-
carboxamida:



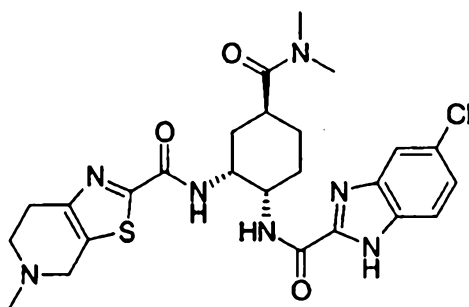
O composto do título foi obtido tratando o
 composto obtido no Exemplo Referencial 299 com uma solução
 de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o
 composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50-1,65 (1H,m), 1,70-1,90 (3H,m), 2,05-2,15
 (1H,m), 2,15-2,30 (1H,m), 2,81 (3H,s), 2,85-3,05 (8H,m), 3,15 -
 3,25 (2H,m), 3,40-3,80 (1H,m), 4,25-4,80 (4H,m), 8,02 (1H,dd,J=
 8,8, 2,0Hz), 8,38 (1H,d,J=8,8Hz), 8,66 (1H,s), 8,91 (1H,s),
 8,96 (1H,d,J=7,3Hz), 9,53 (1H,br).

MS (FAB) m/z: 556 (M+H)⁺.

Exemplo 221

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-benzimidazol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino) carbonil]-ciclo-hexil)-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 300 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

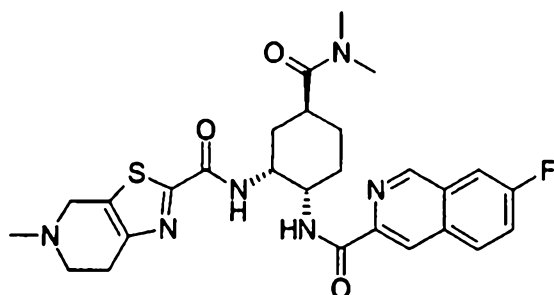
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,60-1,83 (3H,m), 2,00-2,20 (2H,m), 2,78 (3H,s), 2,92 (6H,s), 3,00-3,30 (3H,m), 3,47 (2H,br,s), 4,10-4,75 (4H,m), 7,30 (1H,d,J=8,8Hz), 7,62 (1H,d,J=12,5Hz), 7,63 (1H,s), 8,75-8,87 (1H,m), 9,09 (1H,dd,J=12,5,8,8Hz), 11,20-11,40 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 546 (M+H)⁺.

Exemplo 222

cloridrato de N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-7-flúor-isoquinolino-3-

carboxamida:



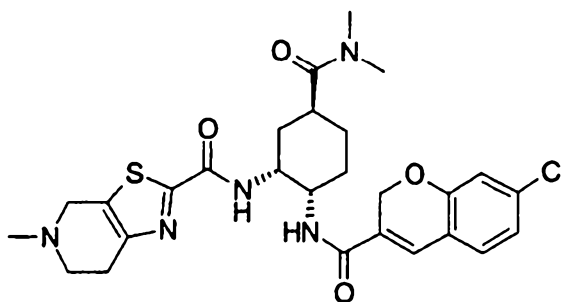
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 253 e do composto obtido no Exemplo Referencial 304, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,60 (1H,m), 1,70-1,85 (3H,m), 1,95-2,05 (1H,m), 2,10-2,20 (1H,m), 2,80 (3H,s), 2,90-3,90 (5H,m), 2,93 (3H,s), 2,96 (3H,s), 4,10-4,75 (4H,m), 7,75-7,85 (1H,m), 8,00-8,05 (1H,m), 8,30-8,35 (1H,m), 8,61 (1H,s), 8,93 (2H,d,J= 7,3Hz), 9,31 (1H,s).

10 MS (FAB) m/z: 539 (M+H)⁺.

Exemplo 223

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(7-cloro-2H-cromen-3-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,2,4-triazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



15 O composto obtido no Exemplo Referencial 252 (220 mg) foi dissolvido em metanol (10 ml), e adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (180 mg), agitando a mistura à temperatura ambiente por 4 h em uma atmosfera de hidrogênio. Depois de filtrar a mistura da reação, o filtrado foi

20 concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (30 ml). O composto obtido no

Exemplo Referencial 306 (108 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (196 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (78 mg), foram adicionados, agitando a mistura à temperatura ambiente por
 5 uma noite. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir extração de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
 10 removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 100:3), para obter uma substância espumosa amarela. Esta substância espumosa foi dissolvida em cloreto de metileno (2 ml), adicionou-se
 15 uma solução 1 N (363 µl) de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se dietil-éter ao resíduo. O precipitado formado foi coletado por filtração, para obter o composto do título (175 mg).

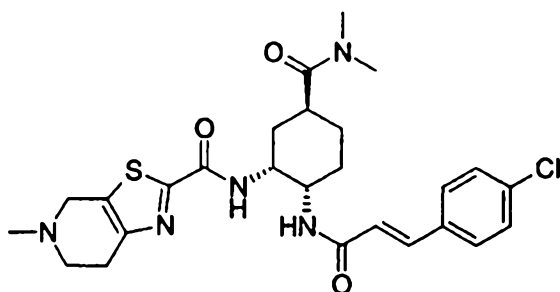
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,52 (1H, m), 1,55-1,96 (5H, m), 2,78 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,01-3,12 (1H, m), 3,13-3,28 (2H, m), 3,40-3,85 (2H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,35-4,80 (3H, m), 4,84 (1H, d, J=14,5Hz), 4,89 (1H, d, J=14,5Hz), 6,92 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J=8,1,1,7Hz), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, d, J=8,3Hz), 8,12
 25 (1H, d, J=8,1Hz), 8,34 (1H, d, J=8,1Hz).

MS (FAB) m/z: 558 (M+H)⁺.

Exemplo 224

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-{[(E)-3-(cloro-fenil)-2-

propenoil]-amino}-5-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-
5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-
carboxamida:

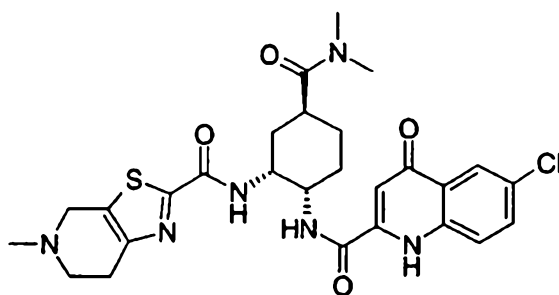


O composto do título foi obtido tratando o
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 307 com uma solução
 de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o
 composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,55 (1H,m), 1,55-1,90 (4H,m), 2,79
 10 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,05-3,30 (3H,m), 3,40-0 3,55
 (1H,m), 3,60-3,75 (1H,m), 3,93-4,03 (2H,m), 4,35-4,50 (1H,m),
 4,50-4,60 (1H,m), 4,60-4,75 (1H,m), 6,65 (1H,d,J=15,7Hz),
 7,35 (1H,d,J=15,7Hz), 7,44 (1H,d,J=8,6Hz), 7,55 (1H,d,J=8,6Hz),
 8,03 (1H,d,J=8,1Hz), 8,34 (1H,br,s), 11,25-11,70 (1H,br).
 15 MS (ESI) m/z: 530 (N+H)⁺.

Exemplo 225

cloridrato de 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)
carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]
piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-4-oxo-1,4-
 20 diidroquinolino-2-carboxamida:



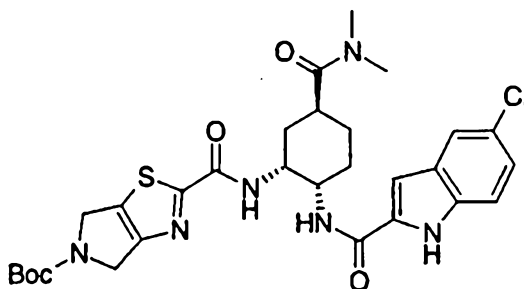
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 253 e do composto obtido no Exemplo Referencial 309, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43–1,60 (1H,m), 1,65–2,10 (3H,m), 2,79 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,05–3,20 (2H,m), 3,20–3,80 (5H,m), 4,08–4,20 (1H,m), 4,35–4,50 (1H,m), 4,60–4,70 (1H,m), 4,70 (1H,d,J=15,6Hz), 6,77 (1H,br,s), 7,73 (1H,d,J=8,9Hz), 7,94 (1H,d,J=8,9Hz), 7,97 (1H,d,J=2,2Hz), 8,54 (1H,br,s), 8,80–9,00
10 (1H,m), 11,18–11,42 (1H,br), 11,70–12,50 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 571 (M+H)⁺.

Exemplo 226

2-[(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-5-
[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-amino)-carbonil]-
15 4,6-diidro-5H-pirrólo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de t-
butila:



1) O composto obtido no Exemplo Referencial 310 (1,46 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), e adicionou-se uma solução (10 ml) de ácido clorídrico em etanol à temperatura ambiente, agitando a mistura por 1 h. 5 Depois de completada a reação, o solvente foi removido por destilação, adicionou-se etanol, a mistura foi concentrada, e adicionou-se éter diisopropílico ao resíduo, para solidificá-lo. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração para obter cloridrato de N-{(1S,2R,4S)-2-amino-4- 10 [(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-cloro-indol-2-carboxamida .

2) Este produto foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (5 ml), e adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 406 (1,31 g), cloridrato de 1-(3- 15 dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (1,36 g) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (640 mg) foram adicionados, agitando a mistura à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução 20 aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir extração de líquidos. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel 25 (metanol:cloreto de metileno 1:19), para obter o composto do título (1,22 g).

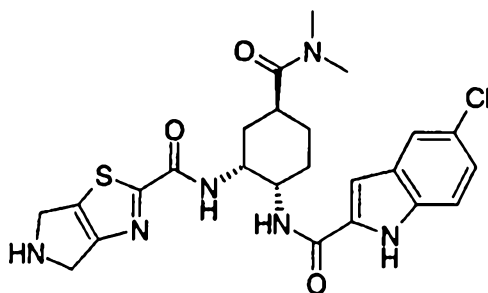
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, s), 1,70–2,40 (6H, m), 2,80–3,20 (7H, m), 4,15–4,25 (1H, m), 4,55–4,80 (5H, m), 6,83 (1H, d, J=1,5

Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,40–7,50 (1H, m), 7,61 (1H, br, s), 7,72–7,80 (1H, m), 9,41 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 615 (M+H)⁺.

Exemplo 227

- 5 cloridrato de 5-cloro-N-{(1S,2R,4S)-2-[[(5,6-diidro-4H-pirrol-3,4-d)-tiazol-2-il]-carbonil]-amino}-4-[(dimetil-amino)carbonil]-ciclo-hexil}-indol-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 226 (1,22 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (5 ml), e
10 adicionou-se uma solução (10 ml) de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura por 1 h. Depois de concentrar a mistura da reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de metileno, para conduzir separação de líquidos, e a camada orgânica resultante foi
15 secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:9), para obter uma base livre (636 mg) do composto do título, como um sólido vítreo incolor. A base
20 livre (200 mg) foi dissolvida em uma solução 1 N (1 ml) de ácido clorídrico em etanol. Depois de concentrar a solução,

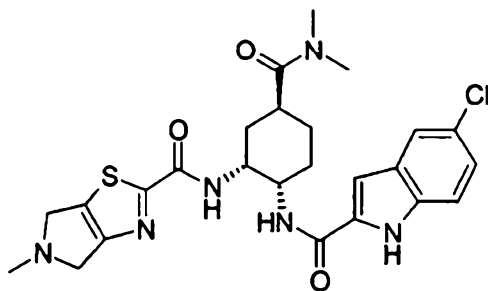
adicionou-se acetato de etila, para solidificar o resíduo. O pó incolor assim obtido foi coletado por filtração e secado, para obter o composto do título (195 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,70-1,90 (3H,m), 1,90-2,05 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,98 (3H,s), 2,98-3,15 (1H,m), 4,05-4,20 (1H,m), 4,44 (2H,br,s), 4,58 (3H,br,s), 7,05 (1H,d,J=1,5 Hz), 7,16 (1H,dd,J=8,7,1,8Hz), 7,42 (1H,d,J=8,7Hz), 7,68 (1H,d,J=1,8Hz), 8,38 (1H,d,J=7,8Hz), 8,42 (1H,d,J=7,8Hz), 10,45-10,65 (2H,br), 11,78 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 515 (M+H)⁺.

Exemplo 228

cloridrato de 5-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil}-indol-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 227 e formalina, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 18.

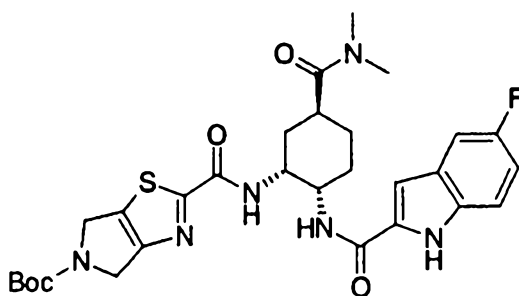
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,65-1,90 (3H,m), 1,90-2,05 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,98 (3H,s), 2,98-3,06 (1H,m), 3,06 (3H,s), 4,05-4,20 (1H,m), 4,30-5,00 (5H,br,s), 7,04 (1H,d,J=1,7 Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8,2,1Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz) 7,68 (1H,d,

$J=2,1\text{Hz}$), $8,36(1\text{H},\text{d},J=7,8\text{Hz})$, $8,42(1\text{H},\text{d},J=8,1\text{Hz})$, $11,78(1\text{H},\text{br},\text{s})$, $12,14(1\text{H},\text{br},\text{s})$.

MS (FAB) m/z : 529(M+H)⁺.

Exemplo 229

- 5 2-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[(5-flúor-indol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-amino)-carbonil]-4,6-diidro-5H-pirrólo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de t-butila:



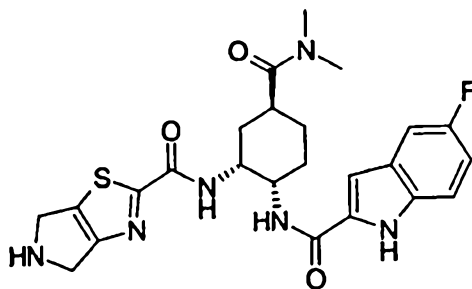
O composto do título foi obtido a partir do
10 composto obtido no Exemplo Referencial 311 e do composto obtido no Exemplo Referencial 406, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,53(9H,s), 1,60-2,40(6H,m), 2,80-3,20(7H,m), 4,15-4,25(1H,m), 4,55-4,80(5H,m), 6,84-6,87(1H,m),
15 7,01(1H,dt, $J=2,4,9,1\text{Hz}$), 7,25-7,30(1H,m), 7,34(1H,dd, $J=9,1,4,3\text{Hz}$), 7,42-7,49(1H,m), 7,70-7,50(1H,m), 9,37-9,45(1H,m).

MS (ESI) m/z : 599(M+H)⁺.

Exemplo 230

- 20 cloridrato de N-[(1S,2R,4S)-2-[[5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-5-flúor-indol-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 229, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 227.

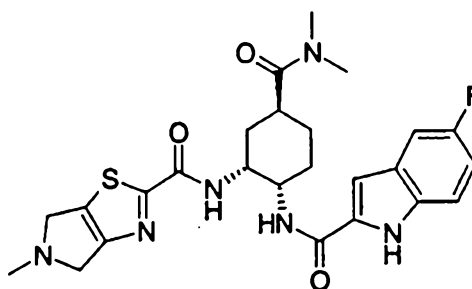
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,65-1,90 (3H,m), 1,90-2,10 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,97 (3H,s), 2,98-3,15 (1H,m), 4,05-4,20 (1H,m), 4,35-4,50 (2H,m), 4,58 (3H,br,s), 6,97-7,10 (2H,m), 7,35-7,47 (2H,m), 8,34 (1H,d,J=7,8Hz), 8,41 (1H,d,J=8,1Hz), 10,53 (2H,br,s), 11,68 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 499 (M+H)⁺.

10

Exemplo 231

cloridrato de N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil}-5-flúor-indol-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 230 e formalina, de

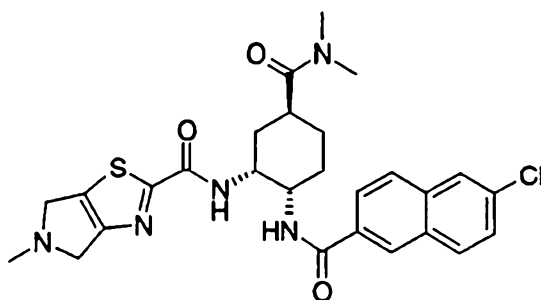
uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 18.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,65-1,90 (3H,m), 1,90-2,10 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,90-3,20 (7H,m), 4,05-4,20 (1H,m),
 5 4,30-5,00 (5H,br,s), 6,95-7,10 (2H,m), 7,35-7,50 (2H,m), 8,33 (1H,d,J=7,6Hz), 8,41 (1H,d,J=8,1Hz), 11,67 (1H,br,s), 12,37 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 513 (M+H)⁺.

Exemplo 232

10 cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[(6-cloro-2-naftoli)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]tiazol-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 294 e do composto
 15 obtido no Exemplo Referencial 293, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 226.

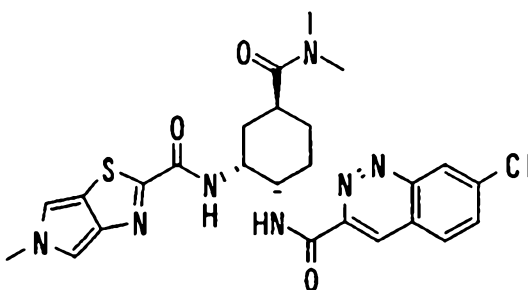
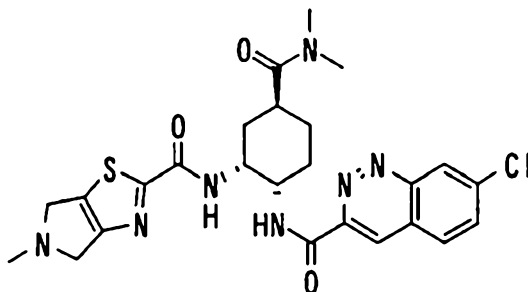
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,48-1,56 (1H,m), 1,71-1,84 (3H,m), 1,95-2,04 (2H,m), 2,81 (3H,s), 3,00 (3H,s), 3,02 (3H,s), 3,06-3,15 (2H,m), 4,13-4,14 (1H,m), 4,52-4,63 (4H,m), 7,60 (1H,d,J=8,5
 20 Hz), 7,87 (1H,d,J=8,8Hz), 7,96 (1H,d,J=8,5Hz), 8,01 (1H,d,J=8,8

Hz), 8,10 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,51 (1H, d, J=7,3 Hz).

MS (FAB) m/z: 540 (M+H)⁺.

Exemplo 233

- 5 cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-
carbonil]-2-[[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-
il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil}cinolino-3-carboxamida e
cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-
carbonil]-2-[[(5-metil-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-
10 carbonil]-amino)-ciclo-hexil}-cinolino-3-carboxamida:



- Uma solução 4 N (3,0 ml) de ácido clorídrico em dioxano foi adicionada a uma suspensão do composto obtido no Exemplo Referencial 299 (330 mg) em um solvente misto de dioxano (3,0 ml) e cloreto de metileno (3,0 ml), e a mistura
15 foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. O solvente

foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o pó branco assim obtido foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (5,0 ml), e o composto obtido no Exemplo Referencial 293 (172 mg), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (192 mg) e 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (130 mg) foram adicionados, agitando a mistura à temperatura ambiente por 15 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo.

10 A camada orgânica resultante foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1). Adicionou-se uma solução (0,35 ml)

15 de ácido clorídrico em etanol a uma solução do composto altamente polar assim obtido, formado principalmente em etanol (4,0 ml), e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se etanol e dietil-éter ao resíduo, e o precipitado formado foi coletado por filtração,

20 para obter cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2- {[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d] tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil}cinolino-3- carboxamida (184 mg), um produto principal.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,65 (1H,m), 1,70-1,90 (3H,m), 2,03-2,12 (1H,m), 2,15-2,30 (1H,m), 2,81 (3H,s), 2,90-3,05 (1H,m), 2,96 (3H,s), 3,07 (3H,s), 4,28-4,37 (1H,m), 4,40-4,95 (5H,br), 8,02 (1H,d,J=8,8Hz), 8,38 (1H,d,J=8,8Hz), 8,66 (1H,s), 8,91 (1H,

s), 8,97 (1H, d, J=7,1Hz), 9,43-9,57 (1H, br), 11,75-11,95 (0,5H, br), 12,35-11,55 (0,5H, br).

MS (FAB) m/z: 542 (M+H)⁺.

Na purificação pela cromatografia de coluna em sílica-gel, obteve-se também 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-
5 [(dimetil-amino) - carbonil]-2-[[(5-metil-5H-pirrólo[3,4-d] tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil}-cinolino-3-carboxamida como um subproduto.

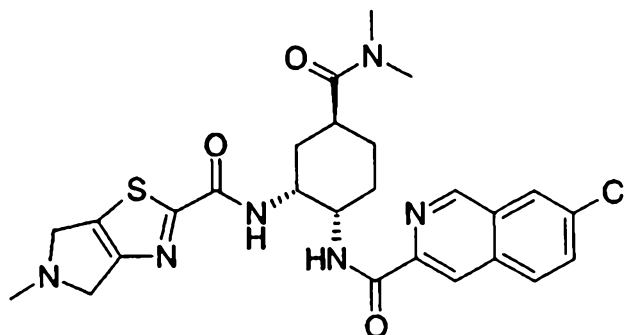
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,90-2,25 (6H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 2,95 (3H, s),
10 s), 3,05 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,43-4,54 (1H, m), 4,86-4,95 (1H, m), 6,70 (1H, d, J=1,5Hz), 7,19 (1H, d, J=1,5Hz), 7,59 (1H, d, J=8,8Hz), 7,76 (1H, d, J=8,8Hz), 7,95 (1H, d, J=8,8Hz), 8,53 (1H, s), 8,64 (1H, d, J=8,0Hz), 8,73 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 540 (M+H)⁺.

15

Exemplo 234

cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil}isoquinolino-3-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 146 (500
20 mg) foi dissolvido em uma solução (5 ml) de ácido clorídrico

em etanol, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (7 ml), e adicionou-se o composto obtido no Exemplo Referencial 293 (299 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (71 mg), e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (403 mg), a esta solução, agitando a mistura à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para conduzir extração com cloreto de metileno. As camadas orgânicas resultantes foram secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 93:7), para obter uma base livre (260 mg) do composto do título, como um sólido amarelo-pálido. Este produto foi dissolvido em cloreto de metileno, adicionou-se uma solução (961 µl) de ácido clorídrico em etanol, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se uma pequena quantidade de metanol ao resíduo, e adicionou-se dietil-éter em gotas para coletar o precipitado formado por filtração. Este produto foi lavado com dietil-éter, para obter o composto do título (260 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,47-1,56 (1H,m), 1,71-1,75 (3H,m), 1,95-1,99 (1H,m), 2,12-2,15 (1H,m), 2,78 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,98 (1H,br,s), 3,05 (3H,s), 4,19-4,22 (1H,m), 4,44-4,52 (3H,m),

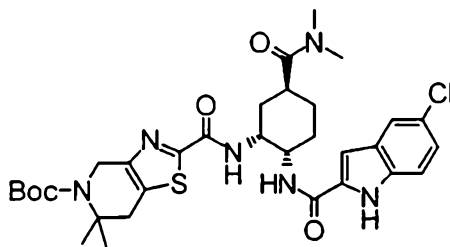
4,74-4,88 (2H,m), 7,87 (1H,dd,J=8,8, 1,7Hz), 8,24 (1H,d,J=8,8 Hz), 8,36 (1H,d,J=1,7Hz), 8,58 (1H,s), 8,90-8,92 (2H,m), 9,30 (1H,s), 12,65-12,75 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 541 (M+H)⁺.

5

Exemplo 235

2-[(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-amino)-carbonil]-6,6-dimetil-6,7-tetraidrotiazolo[4,5-c]piridino-5(H)-carboxilato de t-butila:



10

O composto obtido no Exemplo Referencial 316 (95,4 mg) foi dissolvido em dietil-éter (1 ml) em uma atmosfera de argônio, e adicionou-se t-butil-lítio (solução 1,60 N em pentano, 244 µl) em gotas a -78 °C. Depois de agitar a mistura por 1 h a -78 °C, borbulhou-se dióxido de carbono na

15 mistura da reação por 10 min. A mistura da reação foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de concentrar a mistura da reação sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (5 ml). Adicionou-se sucessivamente à solução o composto obtido no Exemplo

20 Referencial 432 (178 mg), 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (48,0 mg), e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (136 mg). A mistura foi agitada

por toda a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada, e adicionou-se cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, para separar uma camada orgânica. A camada

5 orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (metanol:cloreto de metileno 1:19), para obter o composto do título (140 mg).

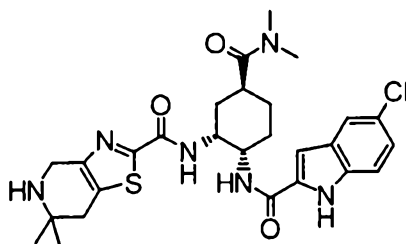
10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 1,52 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,70–2,10 (4H, m), 2,15–2,45 (2H, m), 2,80–3,20 (9H, m), 4,10–4,25 (1H, br), 4,60–4,75 (3H, m), 6,85 (1H, br, s), 7,21 (1H, dd, J=8,8, 1,8 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,61–7,63 (1H, m), 7,89 (1H, br, s), 9,27 (1H, br, s).

15 MS (ESI) m/z: 657 (M+H)⁺.

Exemplo 236

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-
6,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:

20



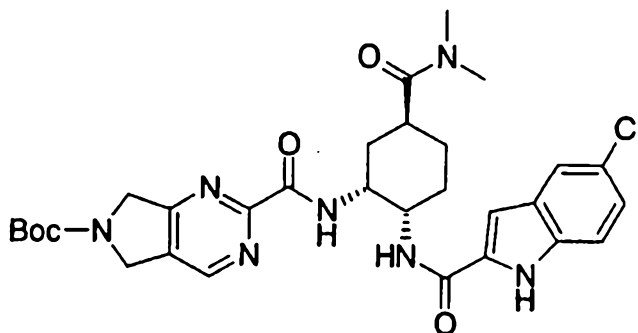
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 235, de uma maneira similar

àquela do processo descrito no Exemplo 227.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40 (6H,s), 1,45-1,60 (1H,m), 1,70-2,05 (5H,m), 2,81 (3H,s), 2,95-3,15 (6H,m), 4,05-4,20 (1H,br), 4,25-4,45 (2H,m), 4,55-4,65 (1H,m), 7,06 (1H,d,J=1,7Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,68 (1H,d,J=2,0Hz), 8,34-8,39 (2H,m), 9,77 (1H,br,s), 9,84 (1H,br,s), 11,79 (1H,br,s).
MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺.

Exemplo 237

2-[(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-
10 [(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-amino)-carbonil]-
5,7-diidro-6H-pirrólo[3,4-d]pirimidino-6-carboxilato de t-
butila:



O composto obtido no Exemplo Referencial 50 (1,27 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (48 ml), e adicionou-se
15 hidróxido de lítio (117 mg) e água (6,0 ml), agitando a
mistura à temperatura ambiente à temperatura ambiente por
4,5 h. A mistura da reação foi secada até tornar-se um
sólido sob pressão reduzida, para obter um sal de lítio de
ácido carboxílico bruto (1,24 g). Este produto foi
20 condensado com o composto obtido no Exemplo Referencial 432,

de uma maneira similar à do processo descrito na etapa (2) do Exemplo 226, para obter o composto do título.

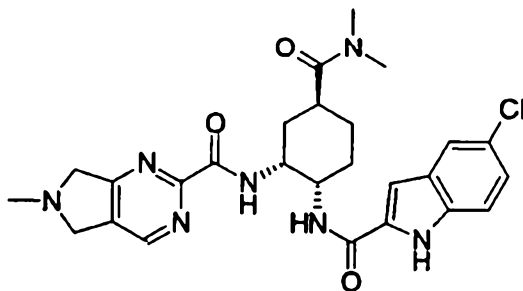
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,50–1,70 (1H,m), 1,54 (9H,s), 1,80–2,10 (3H,m), 2,25–2,50 (2H,m), 2,85–2,95 (1H,m), 2,99 (3H,s), 3,14 (3H,s), 4,15–4,25 (1H,m), 4,65–4,75 (1H,m), 4,80–4,90 (4H,m), 6,97 (1H,s), 7,15–7,25 (1H,m), 7,30–7,40 (1H,m), 7,60–7,65 (1H,m), 8,15–8,25 (1H,m), 8,40–8,45 (1H,m), 8,75–8,85 (1H,m), 9,40–9,45 (1H,m).

MS (ESI) m/z: 611 (M+H)⁺.

10

Exemplo 238

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-6-metil-6,7-diidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidino-2-carboxamida:



15

O composto obtido no Exemplo 237 (367 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 ml), e adicionou-se ácido trifluór-acético (10 ml), agitando a mistura à temperatura ambiente por 2 h. A mistura da reação foi secada até tornar-se um sólido, sob pressão reduzida. O composto do título foi obtido a partir do produto bruto assim obtido e formalina, de uma maneira similar àquela do

20

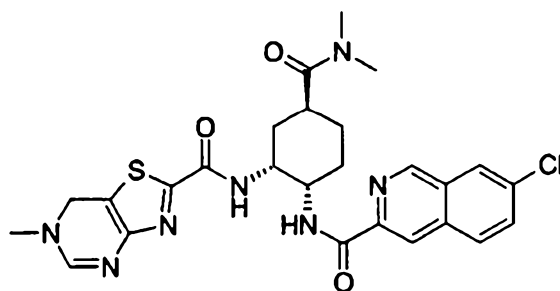
processo descrito no Exemplo 18.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,60 (1H,m), 1,65-2,10 (5H,m), 2,81 (3H,s), 2,90-3,00 (1H,m), 2,96 (3H,s), 3,05 (3H,s), 4,10-4,20 (1H,m), 4,55-4,65 (1H,m), 4,65-4,90 (4H,br), 7,06 (1H,s), 7,15 (1H,dd,J=8,7, 2,1Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,66 (1H,d,J=1,7 Hz), 8,35-8,45 (1H,m), 8,57 (1H,d,J=8,1Hz), 9,00 (1H,s), 11,80 (1H,s), 11,90-12,20 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 524 (M+H)⁺.

Exemplo 239

10 cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(6-metil-6,7-diidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-isoquinolino-3-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o
15 composto obtido no Exemplo Referencial 146 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 332, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 49.

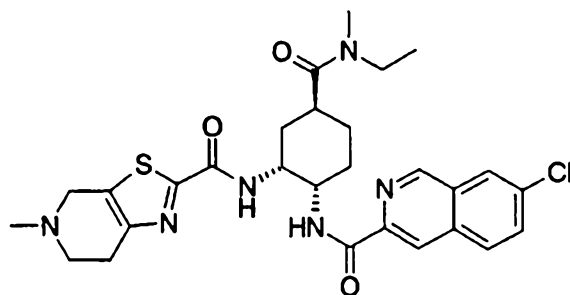
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,60 (1H,m), 1,70-1,90 (3H,m), 1,90-2,15 (2H,m), 2,81 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,90-3,05 (1H,m), 3,26 (3H,s), 4,20-4,55 (2H,m), 5,00 (2H,s), 7,91 (1H,d,J=8,8Hz),

8,27 (1H, d, J=8,8Hz), 8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,79 (1H, d, J=8,3Hz), 8,94 (1H, d, J=8,1Hz), 9,32 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

Exemplo 240

5 cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-{{etil-(metil)-amino}-carbonil}-2-{{(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil}-amino}-ciclo-hexil)-isoquinolino-3-carboxamida:



O composto do título foi obtido a partir do
10 composto obtido no Exemplo Referencial 325 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 2.

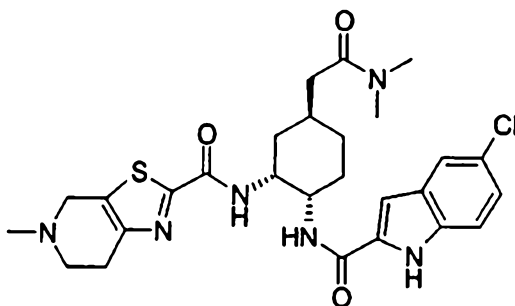
RMN-1H (DMSO-d₆) δ: 0,98, 1,04 (3H, cada t, J=7,1Hz), 1,52-1,60 (1H, m), 1,74-1,77 (3H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,15-2,18 (1H, m),
15 2,77-2,93 (8H, m), 3,17-3,32 (3H, m), 3,49 (1H, br, s), 4,22 (1H, br, s), 4,41-4,45 (1H, m), 4,51 (1H, br, s), 4,69-4,72 (1H, m), 7,89 (1H, d, J=8,7Hz), 8,26 (1H, d, J=8,7Hz), 8,37 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,91-8,98 (2H, m), 9,32 (1H, d, J=6,6Hz), 11,39,11,53 (1H, cada m).
MS (FAB) m/z: 569 (M+H)⁺.

20

Exemplo 241

cloridrato de N-((1R*,2S*,5S*)-2-{{(5-cloro-indol-2-il)-

carbonil]-amino}-5-[2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-ciclo-
hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-
carboxamida:

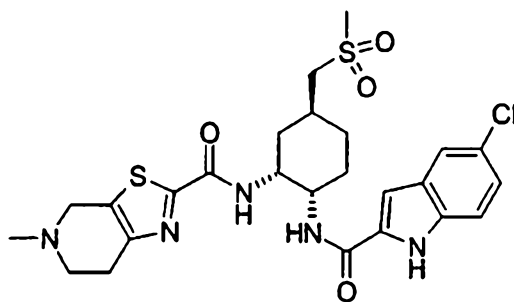


O composto do título foi obtido a partir do
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 336 e do composto
 obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira àquela do
 processo descrito no Exemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,13-1,22 (1H,m), 1,40-1,46 (1H,m), 1,68-
 1,99 (5H,m), 2,18-2,29 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,92 (3H,s), 2,96
 10 (3H,s), 3,22 (2H,br,s), 3,49 (1H,br,s), 3,70 (1H,br,s), 4,09-
 4,16 (1H,m), 4,42-4,46 (2H,m), 4,67 (1H,br,s), 7,03 (1H,s),
 7,16 (1H,dd,J=8,5, 1,5Hz), 7,42 (1H,d,J=8,5Hz), 7,67 (1H,s),
 8,01 (1H,d,J=8,5Hz), 8,40 (1H,d,J=7,8Hz), 11,35-11,58 (1H,m),
 11,76 (1H,br,s).
 15 MS (FAB) m/z: 557 (M+H)⁺.

Exemplo 242

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-((5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[(metil-sulfonil)-metil]-ciclo-hexil}-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 340 com uma solução de ácido clorídrico em etanol, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 219.

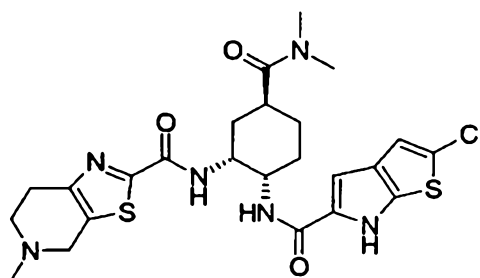
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,40 (1H,m), 1,55-1,62 (1H,m), 1,70-1,76 (1H,m), 1,88-1,94 (1H,m), 2,03-2,07 (1H,m), 3,60-3,73 (2H,m), 4,11-4,16 (1H,m), 4,40-4,42 (2H,m), 4,68-4,73 (1H,m), 7,05 (1H,s), 7,16 (1H,dd,J=2,0,8,8Hz), 7,41 (1H,d,J=8,8Hz), 7,68 (1H,s), 8,26 (1H,d,J=7,8Hz), 8,39 (1H,d,J=7,8Hz), 11,78 (1H,br,s).

MS (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

Exemplo 243

N-((1R,2S,5S)-2-(((2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetil-amino)-carbonil)-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-

carboxamida:



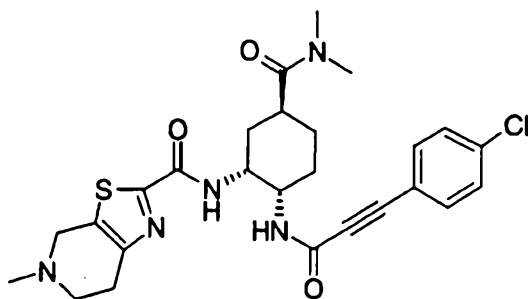
O composto do título foi obtido pela hidrogenação do composto obtido no Exemplo Referencial 252, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 345, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 223.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,56–1,66 (1H,m), 1,76–1,93 (2H,m), 2,02–2,06 (1H,m), 2,19–2,26 (1H,m), 2,30–2,34 (1H,m), 2,52 (3H,s), 2,79–2,88 (3H,m), 2,91–2,94 (2H,m), 2,96 (3H,s), 3,09 (3H,s), 3,69–3,77 (2H,m), 4,13–4,19 (1H,m), 4,58–4,61 (1H,m), 6,72 (1H,s), 6,84 (1H,s), 7,50 (1H,d,J=7,3Hz), 7,60 (1H,d,J=5,8Hz), 10,54 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 549 (M+H)⁺.

Exemplo 244

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[3-(cloro-fenil)-2-propinoil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



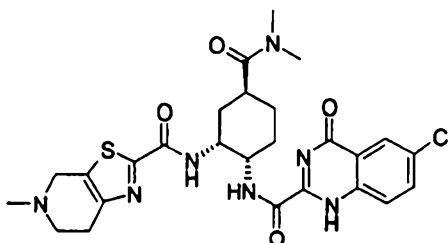
O composto do título foi obtido pela hidrogenação do composto obtido no Exemplo Referencial 252, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 347, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo

223.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38–1,50 (1H,m), 1,58–1,92 (4H,m), 2,78 (3H,s), 2,90 (3H,s), 2,97 (3H,s), 3,01–3,24 (3H,m), 3,26–3,80 (2H,m), 3,90–3,98 (1H,m), 4,30–4,78 (3H,m), 7,51 (1H,d,J=8,8Hz), 7,57 (1H,d,J=8,8Hz), 8,34 (1H,d,J=8,8Hz), 8,83 (1H,d,J=7,8Hz).
 MS (FAB) m/z: 528 (M+H)⁺.

Exemplo 245

cloridrato de 6-cloro-N-((1R,2S,5S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-4-oxo-1,4-diidroquinazolino-2-carboxamida:

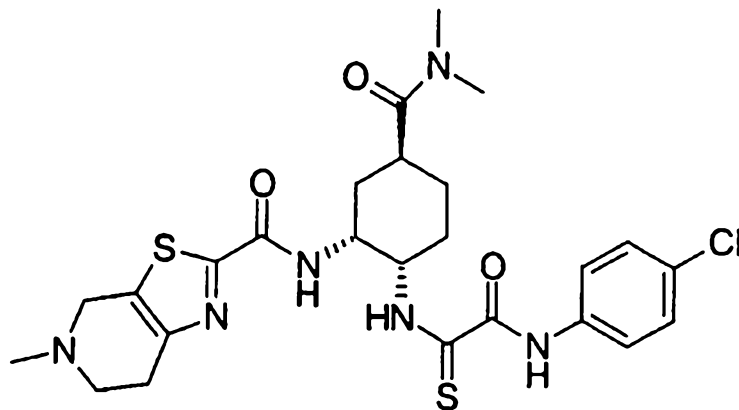


O composto do título foi obtido pela hidrogenação do composto obtido no Exemplo Referencial 252, e depois condensando-o com o composto obtido no Exemplo Referencial 349, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 223.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,60 (1H,m), 1,70–1,90 (3H,m), 1,90–2,20 (3H,m), 2,80 (3H,s), 2,93 (3H,s), 2,97 (3H,s), 2,98–3,80 (4H,m), 4,05–4,20 (2H,m), 4,35–4,80 (3H,m), 7,63 (1H,d,J=8,3 Hz), 7,90 (1H,d,J=7,3Hz), 8,75–9,00 (2H,m), 11,00–11,50 (1H,br), 12,53 (1H,br,s).
 MS (ESI) m/z: 573 (M+H)⁺.

Exemplo 246

N-{(1R,2S,5S)-2-{[2-(4-cloro-anilino)-2-oxoetano-tioil]-
amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



5 O composto obtido no Exemplo Referencial 253 (184 mg) e o composto obtido no Exemplo Referencial 351 (150 mg) foram dissolvidos em um solvente misto de metanol (1 ml) e cloreto de metileno (4 ml), a solução foi aquecida e agitada a 150 °C, e o aquecimento foi continuado por 5 min, após
 10 remover o solvente por destilação. Depois de deixar a mistura da reação resfriar, o produto formado foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno;metanol 24:1), para obter o composto do título (59 mg) .

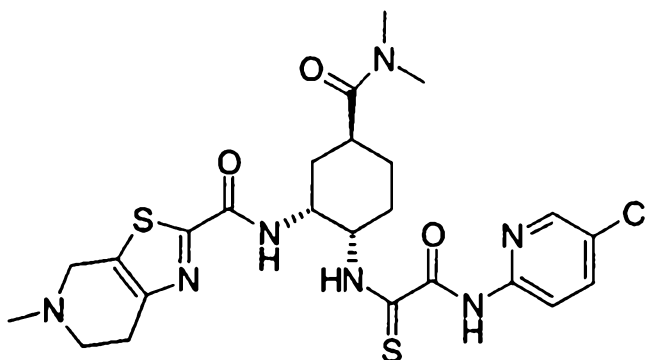
15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,65–1,90 (2H,m), 1,90–2,00 (1H,m), 2,00–2,15 (2H,m), 2,20–2,30 (1H,m), 2,52 (3H,s), 2,75–2,95 (5H,m), 2,96 (3H,s), 3,07 (3H,s), 3,68 (1H,d,J=15,2Hz), 3,75 (1H,d,J=15,7Hz), 4,45–4,60 (1H,m), 4,80–4,85 (1H,m), 7,31 (2H,d,J=8,8

Hz), 7,44 (1H, d, J=8,6Hz), 7,60 (2H, d, J=8,8Hz), 9,99 (1H, d, J=7,6Hz), 10,15 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 563 (M+H)⁺.

Exemplo 247

5 N-{(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoetano-tioil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



O composto obtido no Exemplo Referencial 253 (184
10 mg) e o composto obtido no Exemplo Referencial 353 (150 mg) foram dissolvidos em um solvente misto de metanol (0,3 ml) e cloreto de metileno (0,3 ml), a solução foi aquecida e agitada a 150 °C, e o aquecimento foi continuado por 5 min, após remover o solvente por destilação. Depois de deixar a
15 mistura da reação resfriar, o produto formado foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno;metanol 24:1), para obter o composto do título (52 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,60–2,00 (3H, m), 2,00–2,20 (2H, m), 2,25–2,40
20 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,80–2,95 (5H, m), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H,

s), 3,70 (1H, d, J=15, 4Hz), 3,75 (1H, d, J=15, 4Hz), 4,45-4,60 (1H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=8, 3Hz), 7,67 (1H, dd, J=8, 8, 2, 5Hz), 8,18 (1H, d, J=8, 8Hz), 8,31 (1H, d, J=2, 0Hz), 10,06 (1H, d, J=6, 3Hz), 10,56 (1H, s).

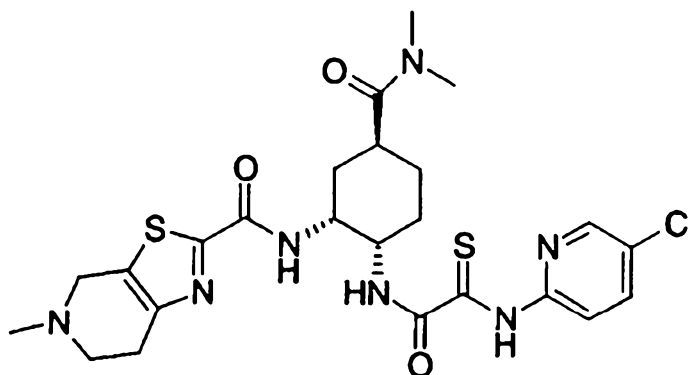
5 MS (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

Exemplo 248

N-{(1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-tiooxoacetil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-
hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-

10

carboxamida:



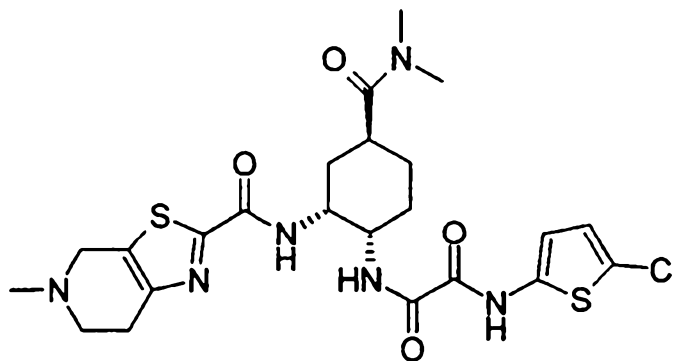
O composto obtido no Exemplo Referencial 355 (72 mg) e 2-amino-5-cloro-piridina (100 mg) foram dissolvidos em um solvente misto de metanol (0,2 ml) e cloreto de metileno (0,2 ml), a solução foi aquecida e agitada a 150 °C, e o aquecimento foi continuado por 8 min, após remover o solvente por destilação. Depois de deixar a mistura da reação resfriar, o produto formado foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno;metanol 23:2), para obter o composto do título (4 mg).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,60–2,00 (3H,m), 2,00–2,20 (3H,m), 2,53 (3H,s), 2,75–3,00 (5H,m), 2,95 (3H,s), 3,05 (3H,s), 3,65–3,80 (2H,m), 4,05–4,15 (1H,m), 4,70–4,80 (1H,m), 7,28 (1H,d), 7,43 (1H,d, J=9,3Hz), 7,75 (1H,dd, J=8,8, 2,7Hz), 8,41 (1H,d, J=2,7Hz), 9,05 (1H,d, J=8,8Hz), 11,56 (1H,5).

MS (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

Exemplo 249

cloridrato de N¹-(5-cloro-2-tienil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclohexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 356, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

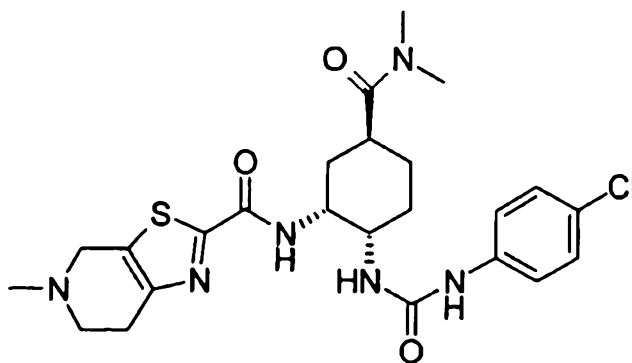
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,55 (1H,m), 1,60–1,85 (3H,m), 2,94 (3H,s), 3,15–3,30 (2H,m), 3,50–3,80 (2H,m), 3,95–4,05 (1H,m), 4,35–4,90 (3H,m), 6,90 (1H,d, J=4,2Hz), 6,94 (1H,d, J=4,2Hz),

8,72 (1H, d, J=7,3 Hz), 9,13 (1H, br, s), 11,21 (1H, br, s), 12,32 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 553 (M+H)⁺.

Exemplo 250

- 5 cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[(4-cloro-anilino)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:



Adicionou-se isocianato de 4-cloro-fenila (76,8 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 253 em cloreto de metileno (20 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 20:1 → 10:1), para remover o solvente por destilação. O resíduo foi dissolvido em etanol (2 ml) e cloreto de metileno (2 ml), adicionou-se uma solução 1 N (0,4 ml) de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura à temperatura ambiente por 30 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi solidificado com dietil-éter, para obter o composto do

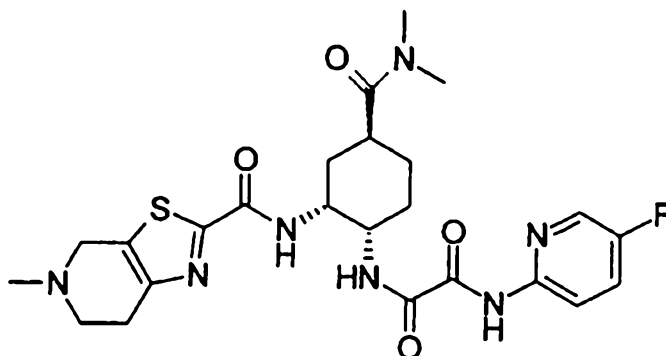
título (160 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35–1,50 (1H,m), 1,60–1,90 (5H,m), 2,79 (3H,s), 2,92 (3H,s), 3,00 (3H,s), 3,10–3,60 (4H,m), 3,60–3,90 (2H,m), 4,35–4,80 (3H,m), 6,26 (1H,br,s), 7,23 (2H,d,J=9,OHZ), 7,37 (2H,d,J=9,OHZ), 8,53 (1H,br,s), 8,72 (1H,br,s), 11,35, 11,67 (total 1H,cada s).

MS (ESI) m/z: 519 (M+H)⁺.

Exemplo 251

cloridrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
10 {[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-N²-(5-flúor-piridin-2-il)-
etanodiamida:etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o
composto obtido no Exemplo Referencial 357, condensando o
15 hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial
253, e depois tratando o produto da condensação com ácido
clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo
descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,47–1,53 (1H,m), 1,68–1,75 (3H,m), 1,99–
20 2,10 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,80–3,00 (1H,m), 2,95 (6H,s), 3,18–

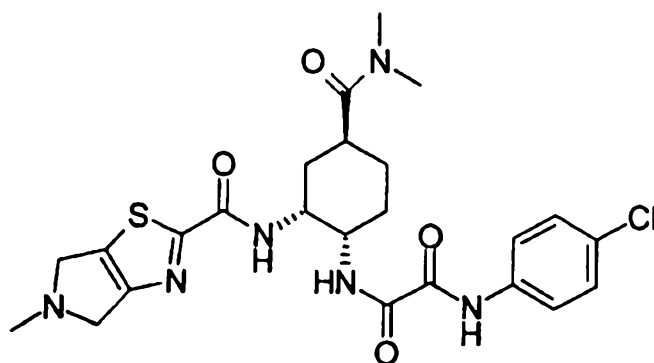
3,21 (2H,m), 3,40-3,80 (2H,m), 3,87-4,82 (4H,m), 7,82-7,85 (1H,m), 8,01-8,05 (1H,m), 8,40 (1H,d,J=2,9Hz), 8,71 (1H,d,J=7,7Hz), 9,13 (1H,d,J=7,3Hz), 10,27 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 532 (N+H)⁺.

5

Exemplo 252

cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido tratando o
10 composto obtido no Exemplo Referencial 242 e do composto obtido no Exemplo Referencial 272, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 191.

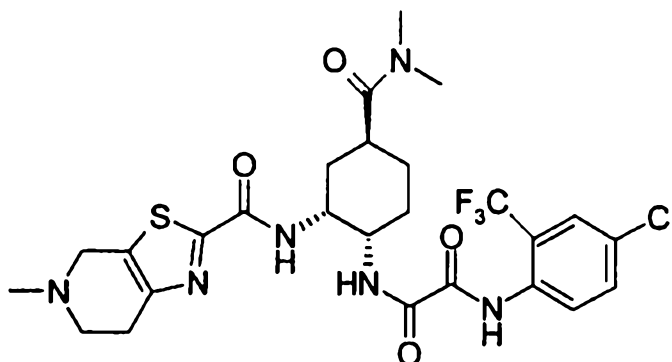
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,47-1,51 (1H,m), 1,69-1,75 (3H,m), 1,98-2,05 (2H,m), 2,80 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,98-3,04 (1H,m), 3,10 (3
15 H,s), 3,40-4,61 (6H,m), 7,41 (2H,d,J=8,8Hz), 7,81 (2H,d,J=8,8Hz), 8,76 (1H,d,J=7,6Hz), 8,95 (1H,d,J=8,3Hz), 10,79 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 533 (M+H)⁺.

Exemplo 253

cloridrato de N¹-[4-cloro-2-(trifluór-metil)-fenil]-N²-
20 ((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-

4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-
amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



Adicionou-se cloreto de tionila (1 ml) a uma
 solução (10 ml) do composto obtido no Exemplo Referencial
 5 359 (269 mg), e a mistura foi agitada a 75 °C por 30 min. O
 solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e
 o resíduo foi secado. Ao resíduo adicionou-se uma solução
 (7 ml) do composto obtido no Exemplo Referencial 253 (286
 mg) e piridina (3 ml) em cloreto de metileno, sob
 10 resfriamento com gelo. A mistura foi agitada por 2 h,
 enquanto a temperatura do sistema era elevada até a
 temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução aquosa
 saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) à mistura da
 reação, para conduzir separação de líquidos. A camada
 15 orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio
 anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão
 reduzida, e o resíduo resultante foi submetido a uma
 cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de
 metileno;metanol 20:1) e cromatografia de coluna em LH-20
 20 (peneira molecular, metanol), para obter uma base livre (90

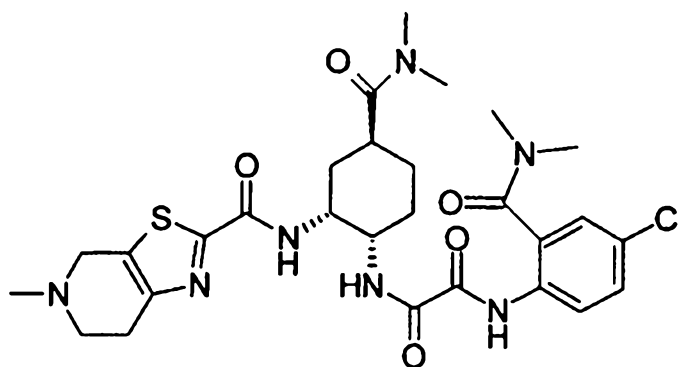
mg) do composto do título, como um sólido amorfo amarelo-pálido. Adicionou-se cloreto de metileno (5 ml), etanol (5 ml) e uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol (1 ml) ao produto, conduziu-se a remoção e secagem sob pressão reduzida, para obter o composto do título.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41-1,55 (1H,m), 1,59-1,80 (3H,m), 3,30-3,58 (2H,m), 3,60-3,78 (1H,m), 3,94-4,04 (1H,m), 4,35-4,63 (2H,m), 4,64-4,80 (1H,m), 7,73-7,82 (2H,m), 7,85 (1H,s), 8,68-8,73 (1H,m), 9,18 (1H,br,s), 10,31 (1H,s).

MS (ESI)m/z: 615 (M+H).

Exemplo 254

cloridrato de N¹-{4-cloro-2-[(dimetil-amino)-carbonil]-fenil}-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 362, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo

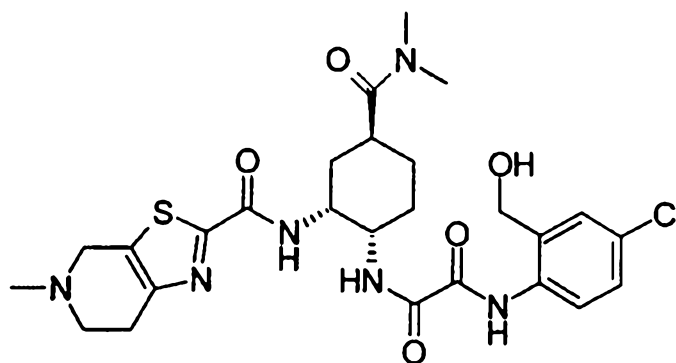
descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42-1,56 (1H,m), 1,59-1,82 (3H,m), 1,98-2,14 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,93 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,98 (3H,s), 3,10-3,30 (4H,m), 3,62-3,79 (1H,m), 3,92-4,01 (1H,m), 4,34-4,50 (2H,m), 4,66-4,79 (1H,m), 7,52 (1H,d,J=2,4Hz), 7,55 (1H,dd,J=2,4, 8,5Hz), 8,05 (1H,d,J=8,5Hz), 8,75 (1H,br), 9,10-9,24 (1H,m), 10,52 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 618 (M+H)⁺.

Exemplo 255

10 cloridrato de N¹-[4-cloro-2-(hidróxi-metil)-fenil]-N²-
((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-
amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido condensando o
 15 composto obtido no Exemplo Referencial 270 com 4-cloro-2-
 hidróxi-metil-anilina, e depois tratando o produto da
 condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar
 àquela do processo descrito no Exemplo 199.

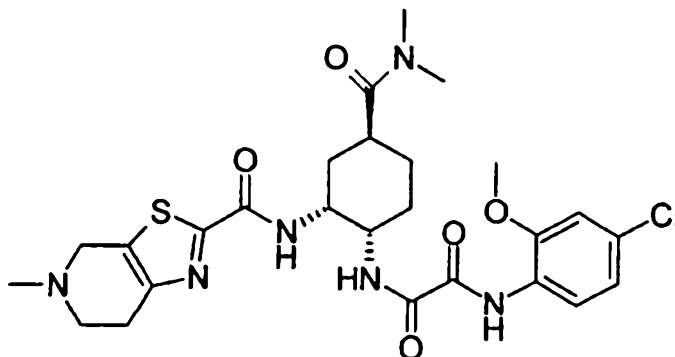
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42-1,57 (1H,m), 1,58-1,81 (3H,m), 1,98-
 20 2,14 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,93 (6H,s), 3,12-3,58 (4H,m), 3,67-

3,80 (1H,m), 3,94-4,04 (1H,m), 4,37-4,50 (1,5H,m), 4,55 (2H,s),
 4,67-4,80 (1H,m), 5,77-5,92 (0,5H,m), 7,37 (1H,dd,J=2,4,8,6Hz),
 7,42 (1H,d,J=2,4Hz), 7,91 (1H,d,J=8,6Hz), 8,74-8,81 (1H,m),
 9,03-9,19 (1H,m), 10,79 (1H,s).

5 MS (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

Exemplo 256

cloridrato de N¹-(4-cloro-2-metóxi-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
 10 ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o
 composto obtido no Exemplo Referencial 364, condensando o
 hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial
 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido
 15 clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo
 descrito no Exemplo 191.

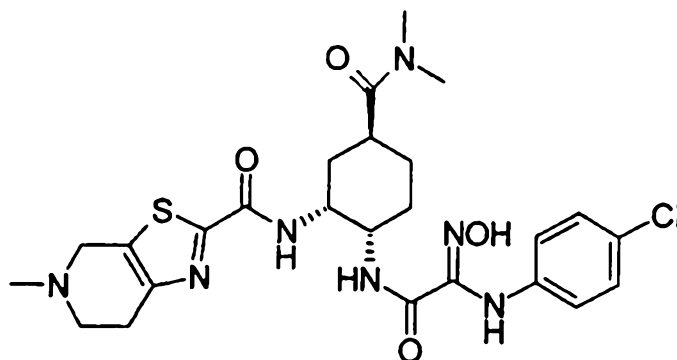
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,55 (1H,m), 1,58-1,79 (3H,m), 1,94-
 2,11 (2H,m), 2,77 (3H,s), 2,92 (6H,s), 3,05-3,55 (4H,m), 3,65-
 3,75 (1H,br), 3,90 (3H,s), 3,91-4,00 (1H,m), 4,36-4,47 (2H,br),
 20 4,65-4,77 (1H,br), 7,04 (1H,dd,J=8,5, 2,0Hz), 7,20 (1H,d,J=2,0

Hz), 8,06 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,65–8,80 (1H, br), 9,10–9,25 (1H, br), 9,74 (1H, s), 11,10–11,35 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

Exemplo 257

5 cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloro-anilino)-2-(hidróxi-imino)-acetil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-5-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido desprotegendo o
 10 composto obtido no Exemplo Referencial 366 pelo tratamento com ácido clorídrico, condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo
 15 214.

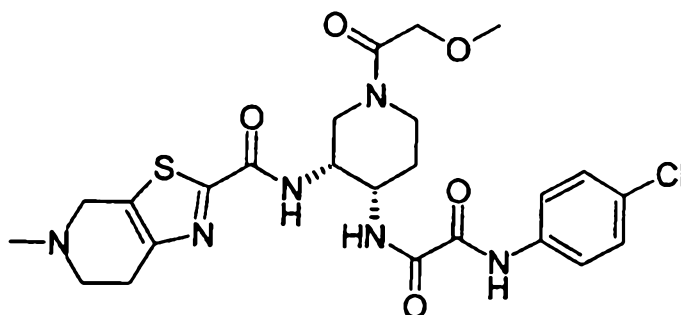
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41–1,53 (1H, m), 1,57–1,77 (3H, m), 1,88–2,04 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,91 (6H, s), 3,00–3,60 (4H, m), 3,65–3,74 (1H, br), 3,87–3,96 (1H, m), 4,37–4,48 (2H, m), 4,66–4,76 (1H, m), 6,70 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J=

8,8Hz), 8,40–8,53 (2H,m), 8,57–8,66 (1H,m), 10,30–10,47 (1H,br), 10,66–10,76 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 562 (M+H)⁺.

Exemplo 258

5 cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 367 pelo tratamento com ácido clorídrico, condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 214.

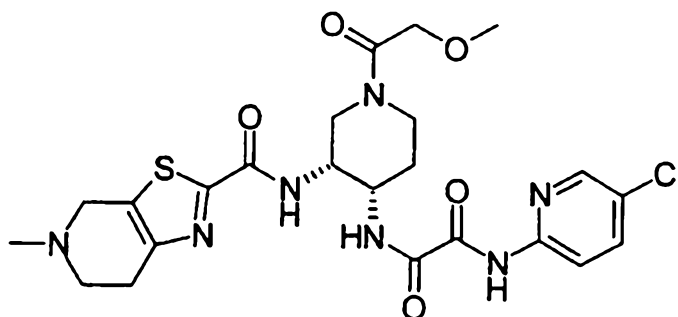
15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,72 (1H,m), 1,99–2,22 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,03–4,80 (17H,m), 7,40 (2H,d,J=8,8Hz), 7,83 (2H,d,J=8,8Hz), 8,56–8,73 (1H,br), 9,14–9,33 (1H,br), 10,83 (1H,s), 11,20–11,55 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 549 (M+H)⁺.

20 Exemplo 259

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((3R,4S)-1-(2-

metóxi-acetil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido desprotegendo o
 composto obtido no Exemplo Referencial 368 pelo tratamento
 5 com ácido clorídrico, condensando o produto desprotegido com
 o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois
 tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de
 uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo
 214.

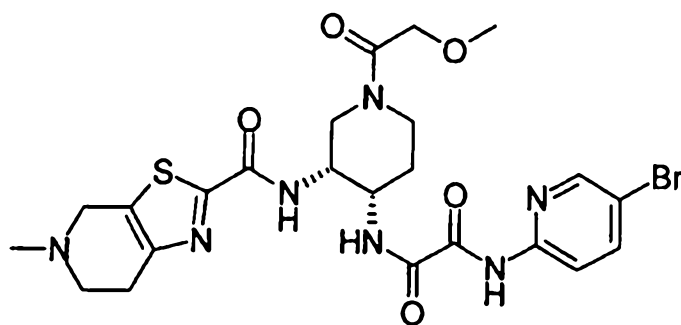
10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,72 (1H,m), 1,98–2,20 (1H,m), 2,90
 (3H,s), 3,00–4,77 (17H,m), 7,20–7,35 (0,8H,br), 7,48–7,56 (0,2
 H,br), 7,94–8,07 (1H,br), 8,40–8,70 (1H,br), 8,48–8,70 (1H,br),
 9,23–9,45 (1H,br), 10,21–10,35 (1H,br), 11,30–11,70 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 550 (M+H)⁺.

15

Exemplo 260

cloridrato de N¹-(5-bromo-piridin-2-il)-N²-((3R,4S)-1-(2-
metóxi-acetil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida:



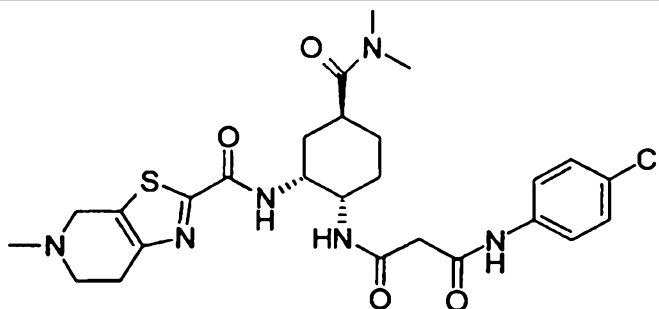
O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 369 pelo tratamento com ácido clorídrico, condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois
5 tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 214.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,73 (1H,m), 1,97–2,20 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,03–3,52 (7H,m), 3,64–4,07 (5H,m), 4,10–4,50 (4H,m),
10 4,65–4,78 (1H,m), 7,28–7,35 (0,2H,m), 7,97 (1H,d,J=8,8Hz), 8,11 (1H,dd,J=8,8,2,2Hz), 8,51 (1H,d,J=2,2Hz), 8,55–8,67 (1H,m), 9,22–9,41 (1H,m), 10,20–10,31 (0,8H,m), 11,25–11,70 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 594 (M+H)⁺.

Exemplo 261

15 cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N³-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-malonamida:



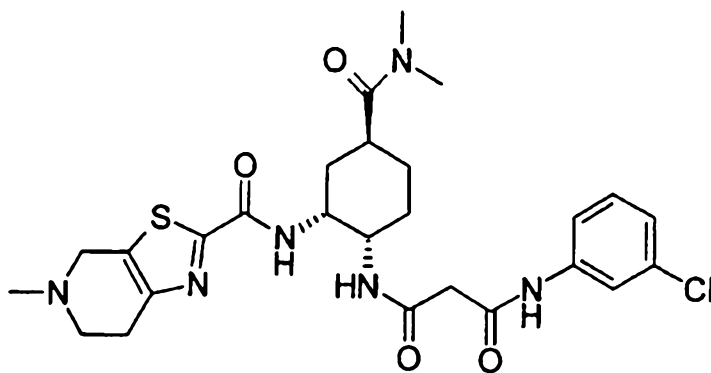
O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 371 com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32-1,50 (1H,m), 1,55-1,87 (5H,m), 2,78 (3H,m), 2,92 (3H,s), 2,98 (3H,s), 2,99-3,00 (1H,m), 3,05-3,50 (5H,m), 3,65-3,75 (1H,m), 3,80-3,92 (1H,m), 4,35-4,45 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 4,65-4,80 (1H,m), 7,34 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,58 (2H,d,J=8,8Hz), 8,00-8,10 (1H,m), 8,30-8,40 (1H,m), 10,29 (1H,d,J=12,5Hz), 12,40 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

Exemplo 262

cloridrato de N¹-(3-cloro-fenil)-N³-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-malonamida:



O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 373 com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira

similar àquela do processo descrito no Exemplo 5.

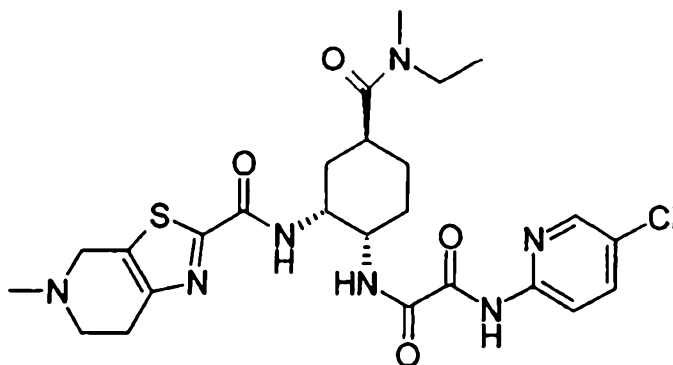
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32-1,50 (1H,m), 1,55-1,90 (5H,m), 2,77 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,98 (3H,s), 2,99-3,00 (1H,m), 3,05-3,50 (5H, m), 3,65-3,80 (1H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 4,35-4,50 (1H,m), 4,50-4,60 (1H,m), 4,65-4,80 (1H,m), 7,09 (1H,d,J=8,8Hz), 7,31 (1H,d,J=8,8Hz), 7,38 (1H,t,J=8,8Hz), 7,79 (1H,s), 8,00-8,10 (1H,m), 8,30-8,40 (1H,m), 10,28 (1H,d,J=12,5Hz), 11,67 (1H, br,s).

MS (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

10

Exemplo 263

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



15

Adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (0,3 g) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 404 (0,33 g) em etanol (20 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h, sob uma atmosfera de hidrogênio. Depois de remover os insolúveis foram removidos por filtração através de um leito de Celite, e o filtrado

20

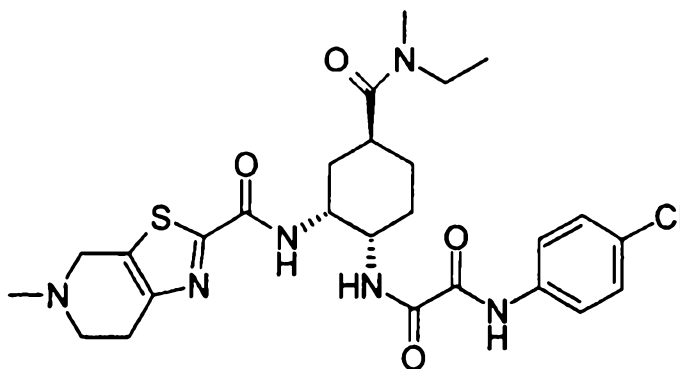
foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante (0,37 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 ml), e adicionou-se sucessivamente o composto obtido no Exemplo 266, 1-hidróxi-benzotriazol monoidratado (0,2 g) e
 5 cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (0,37 g), agitando a mistura à temperatura ambiente por 18 h. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com um solvente misto de clorofórmio e metanol (9:1) e lavado com uma
 10 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar a camada orgânica resultante sobre sulfato de sódio anidro, e remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
 15 coluna em sílica-gel (clorofórmio:metanol 95:5), concentrando a fração pretendida. Adicionou-se uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol, para formar um cloridrato. Este sal foi recristalizado em um solvente misto de metanol e dietil-éter, para obter o composto do
 20 título (0,28 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 0,95 (1,5H, t, J=6,9 Hz), 1,42 (1,5H, t, J=6,9 Hz), 1,40-1,52 (1H, m), 1,60-1,78 (3H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,10-3,38 (5H, m), 3,40-3,52 (1H, m), 3,68-3,70 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,70 (1H, d, J=15,9
 25 Hz), 8,00-8,01 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,71 (1H, dd, J=10,1, 2,2 Hz), 9,14 (0,5H, d, J=7,8 Hz), 9,22 (0,5H, d, J=8,3 Hz), 10,24 (0,5H, s), 10,28 (0,5H, s), 11,48 (1H, br, s), 11,61 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 562 (M+H)⁺.

Exemplo 264

cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido convertendo o composto obtido no Exemplo Referencial 404 em uma amina, condensando a amina com o composto obtido no Exemplo Referencial 374, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 263.

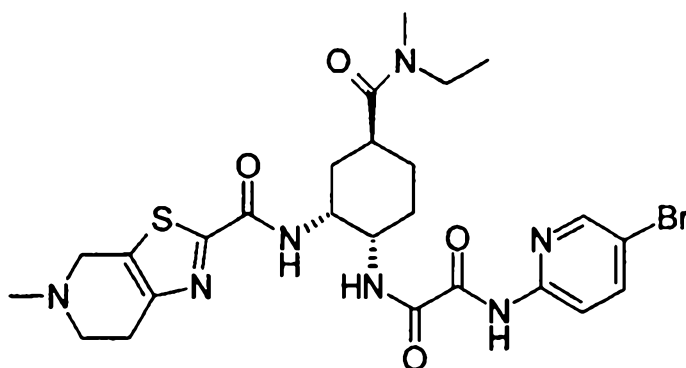
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,97(1,5H,t,J=6,9Hz), 1,04(1,5H,t,J=6,9 Hz), 1,40-1,60(1H,m), 1,60-1,80(3H,m), 3,40-3,52 (1H,m), 3,65-3,80(1H,m), 3,90-4,05(1H,m), 4,40 (2H,s), 4,70(1H,d,J=15,9Hz), 7,39(2H,d,J=8,8Hz), 7,82 (2H,d,J=8,8Hz), 8,75(1H, dd,J=10,1, 2,2Hz), 9,00(0,5H,d,J=7,8Hz), 9,08(0,5H,d,J=8,3 Hz), 10, 81(1H,d,J=4,9Hz), 11,45(1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 561(M+H)⁺.

Exemplo 265

cloridrato de N¹-(5-bromo-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-

{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido convertendo o
 5 composto obtido no Exemplo Referencial 404 em uma amina, condensando a amina com o composto obtido no Exemplo Referencial 375, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 263.

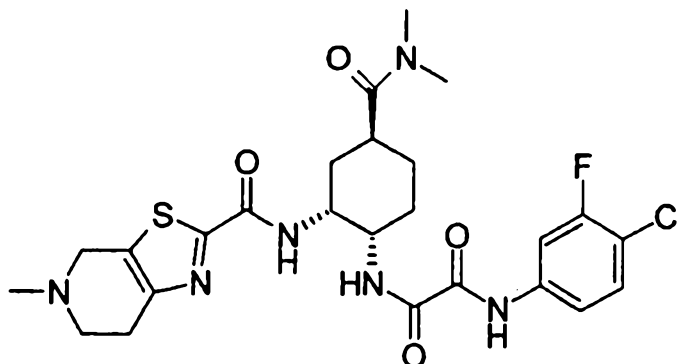
10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,02(1,5H,t,J=6,9Hz), 1,08(1,5H,t,J=6,9 Hz), 1,49-1,60(1H,m), 1,60-1,86(3H,m), 2,00-2,20(2H,m), 2,81(3H,s), 2,97(3H,s), 3,15-3,42(6H,m), 3,50-3,60(1H,m), 3,70-3,82(1H,m), 4,48(2H,s), 4,77(1H,d,J=15,9Hz), 8,04(1H,d,J=8,8Hz), 8,17(1H,d,J=8,8Hz), 8,58(1H,s), 8,78(1H,dd,J=10,1, 2,2Hz), 9,21(0,5H,d,J=7,8Hz), 9,29(0,5H,d,J=8,3Hz), 10,29(0,5H,s), 10,33(0,5H,s), 11,53(0,5H,br,s), 11,65(0,5H,br,s).
 15 MS (FAB) m/z: 607(M+H)⁺.

Exemplo 266

cloridrato de N¹-(4-cloro-3-flúor-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-

20

tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



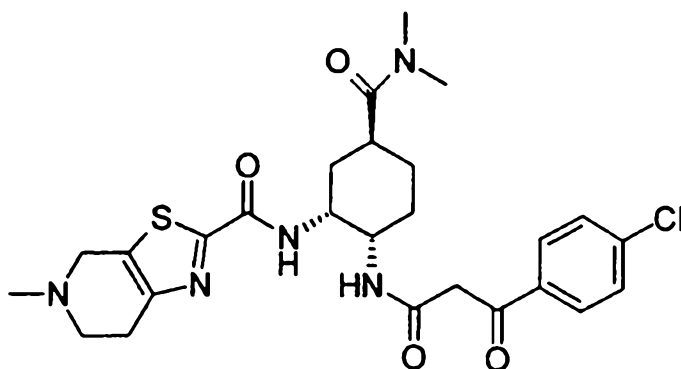
O composto do título foi obtido convertendo o composto obtido no Exemplo Referencial 252 em uma amina, condensando a amina com o composto obtido no Exemplo Referencial 378, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 263.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44-1,52 (1H,m), 1,65-1,76 (3H,m), 2,01-2,07 (2H,m), 2,77 (3H,s), 2,93 (6H,s), 2,94-3,00 (1H,m), 3,10-3,38 (3H,m), 3,68-3,70 (1H,m), 3,96-4,05 (1H,m), 4,42 (2H,s), 4,70 (1H,d,J=15,9Hz), 7,56 (1H,t,J=8,8Hz), 7,68 (1H,d,J=8,8Hz), 7,90 (1H,dd,J=11,7, 1,5Hz), 8,73 (1H,dd,J=12,5, 7,3Hz), 9,06 (1H,dd,J=12,5, 8,1Hz), 11,01 (1H,d,J=5,8Hz), 11,30-11,42 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 565 (M+H)⁺.

Exemplo 267

N-{(1R,2S,5S)-2-{[3-(4-cloro-fenil)-3-oxopropanoil]-amino}-
5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



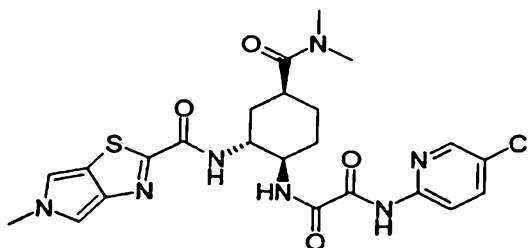
O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 383 pelo tratamento com ácido clorídrico, condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 214.

10 RMN-¹H (CDCl₃) (base livre) δ: 1,22–1,32 (1H,m), 1,49–1,92 (3H,m), 1,95–2,10 (2H,m), 2,53 (3H,s), 2,70–2,79 (1H,m), 2,80–2,90 (2H,m), 2,93 (6H,s), 2,95–3,09 (2H,m), 3,72 (2H,s), 3,87 (2H,s), 4,05–4,19 (1H,m), 4,60–4,70 (1H,m), 7,20–7,40 (2H,m), 7,42 (2H,d,J=8,3Hz), 7,87 (2H,d,J=8,3Hz).

15 MS (FAB) m/z: 546 (M+H)⁺.

Exemplo 268

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1R,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 386 pelo tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 293, de uma
5 maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 214.

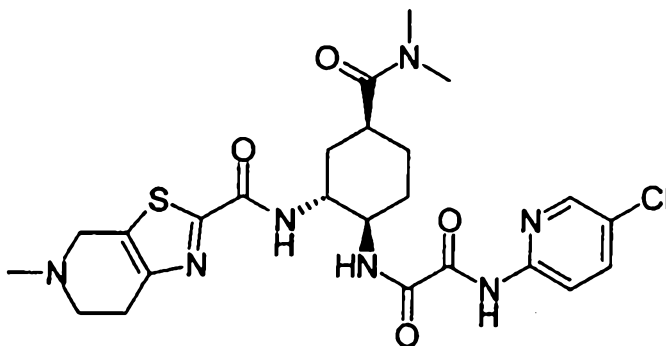
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00–2,35 (7H, m), 2,96 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3, 85–3,95 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,60–4,75 (1H, m), 6,68 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,20–7,32 (1H, m) 7,67 (1H, dd, J= 8,8, 2,8 Hz), 7,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,25
10 (1H, d, J=2,8 Hz), 9,64 (1H, s).

HRMS (FAB) m/z: 532,1520 (M+H)⁺.

(Calculado: C₂₃H₂₇ClN₇O₄S: 532,1534).

Exemplo 269

cloridrato de N¹-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-N²-
15 ((1R,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-
amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido reduzindo o composto obtido no Exemplo Referencial 387, de uma maneira
20 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial

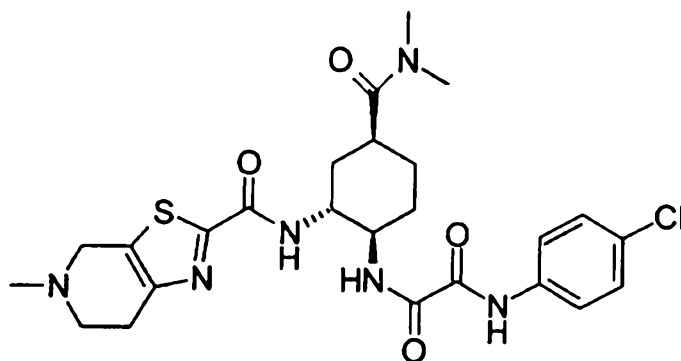
253, e condensando o produto da redução com o composto obtido no Exemplo Referencial 266, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 208.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50–1,98 (6H,m), 2,82 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,86–3,92 (7H,m), 4,30–4,81 (2H,m), 7,92–8,09 (2H,m), 8,39–8,47 (1H,m), 8,56–8,72 (2H,m), 10,17 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 270

10 N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



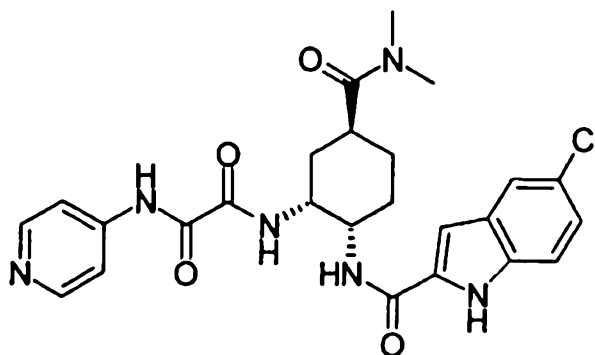
O composto do título foi obtido reduzindo o composto obtido no Exemplo Referencial 387, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 253, e condensando o produto da redução com o sal de lítio obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 242, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50–1,97 (6H,m), 2,82 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,98 (3H,s), 2,83–3,88 (7H,m), 4,30–4,79 (2H,m), 7,37 (2H,d, J=8,8Hz), 7,89 (2H,d, J=8,8Hz), 8,34 (1H,d, J=8,4Hz), 8,63 (1H,d, J=8,8Hz), 10,72 (1H,s).

5 MS (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

Exemplo 271

cloridrato de N¹-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-N²-(piridin-4-il)-etanodiamida:



10 O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 310 pelo tratamento com ácido clorídrico, condensando o composto 2-[(piridin-4-il)-amino]-2-oxoacetato de lítio obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 261, e depois
15 tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

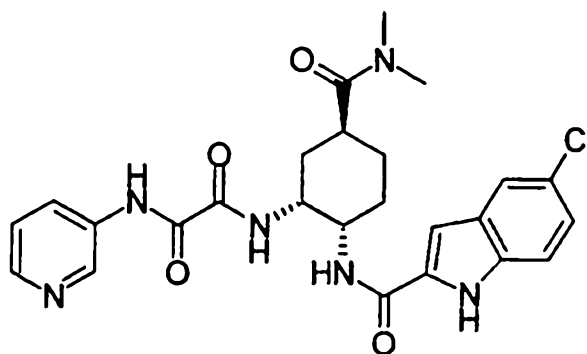
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–2,01 (6H,m), 2,79 (3H,s), 3,01 (3H,s), 3,00–3,18 (1H,m), 4,02–4,19 (1H,m), 4,45–4,55 (1H,m), 7,09 (1H,
20 s), 7,13–7,22 (1H,m), 7,41 (1H,d, J=8,4Hz), 7,64 (1H,br,s), 8,28

(2H, d, J=6, 8Hz), 8,36 (1H, d, J=8, 8Hz), 8,62 (1H, d, J=8, 8Hz), 8,72 (2H, d, J=6, 8Hz), 11,74 (1H, s), 11,83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 511 (M+H)⁺.

Exemplo 272

5 cloridrato de N¹-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-N²- (piridin-3-il)-etanodiamida:



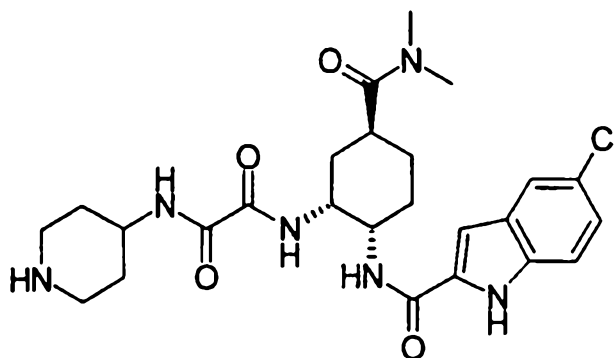
O composto do título foi obtido usando 2-[(piridin-3-il)-amino]-2-oxoacetato de metila obtido
10 condensando 3-amino-piridina com 2-cloro-2-oxoacetato de metila, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 242, e o composto obtido no Exemplo Referencial 310, como matérias-primas, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 271.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-2,05 (6H, m), 2,80 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,92-3,15 (1H, m), 4,02-4,17 (1H, m), 4,42-4,58 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,12-7,19 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=8, 4Hz), 7,62-7,87 (2H, m), 8,36-8,64 (4H, m), 9,18 (1H, s), 11,39 (1H, s), 11,79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 511 (N+H)⁺.

Exemplo 273

cloridrato de N¹-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-
N²- (piperidin-4-il)-etanodiamida:



5 Adicionou-se uma solução 4 N (8,0 ml) de ácido
 clorídrico em dioxano a uma solução do composto obtido no
 Exemplo Referencial 389 (400 mg) em etanol (5,0 ml) à
 temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma
 temperatura por 5 h. O solvente foi removido por destilação
 10 sob pressão reduzida, o resíduo foi lavado com cloreto de
 metileno, e os insolúveis foram removidos por filtração e
 lavados, para obter o composto do título (320 mg).

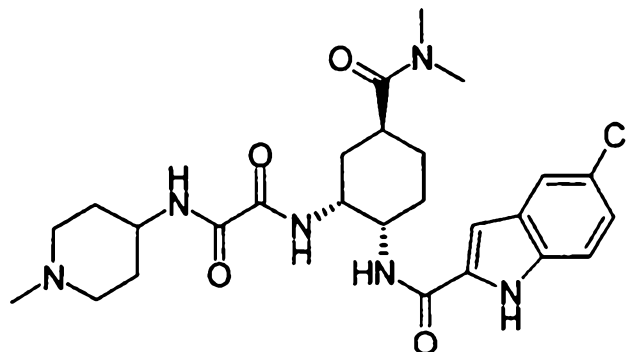
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38–1,92 (10H, m), 2,77 (3H, s), 2,96 (3H, s),
 2,82–3,35 (6H, m), 3,88–4,10 (2H, m), 4,34–4,43 (1H, m), 7,05 (1H,
 15 s), 7,11–7,17 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,65 (1H, s), 8,25
 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,34 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,89 (1H, d, J=8,4 Hz),
 11,75 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 517 (M+H)⁺.

Exemplo 274

20 cloridrato de N¹-{(1R,2S,5S)-2-[[(5-cloro-indol-2-il)-

carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-
N²- (1-metil-piperidin-4-il)-etanodiamida:



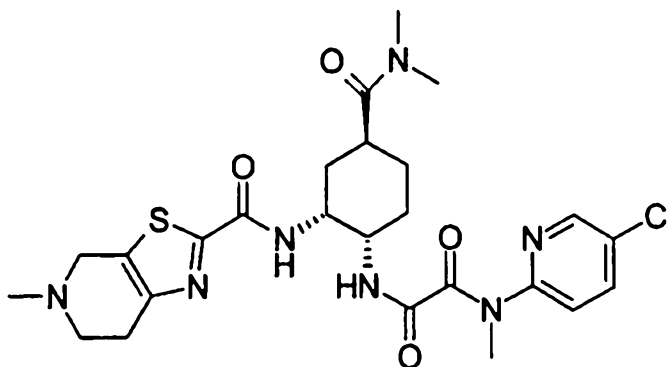
O composto do título foi obtido metilando o
 composto obtido no Exemplo Referencial 273, de uma maneira
 5 similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial
 9, e tratando-o com ácido clorídrico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–2,01 (11H, m), 2,67 (3H, s), 2,98 (3H,
 s), 2,85–4,48 (7H, m), 7,07 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J=8,8,2,0 Hz),
 7,40 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,25–8,35 (1H, m),
 10 8,37 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,90–9,02 (1H, m), 9,82 (1H, br, s), 11,78
 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 531 (M+H)⁺.

Exemplo 275

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 15 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil))-N¹-metil-etanodiamida:



O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 390, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido

5 clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32-1,97 (6H,m), 2,42-2,51 (1H,m), 2,76 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,93 (3H,s), 3,27 (3H,s), 3,00-3,80 (8H,m), 7,45 (1H,br,s), 7,88-7,97 (1H,m), 8,25-8,41 (2H,m), 8,78-8,91

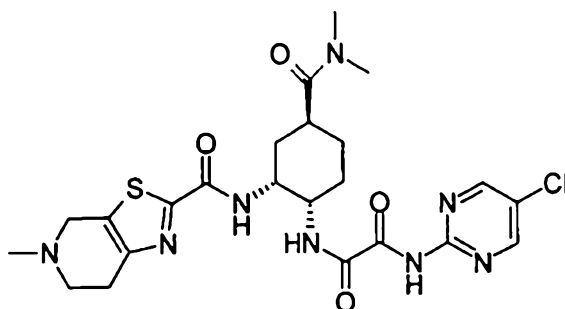
10 (1H,m).

MS (FAB) m/z: 562 (M+H)⁺.

Exemplo 276

cloridrato de N¹-(5-cloro-pirimidin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:

15



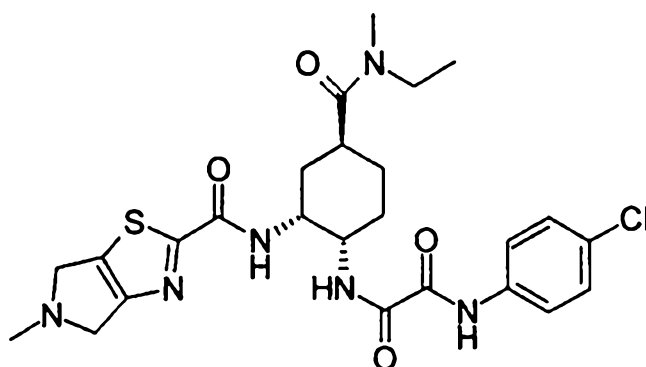
O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 391, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 253, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 191.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38-2,10 (7H,m), 2,77 (3H,s), 2,90 (3H,s), 2,93 (3H,s), 3,04-4,80 (8H,m), 8,60-8,70 (2H,m), 8,82 (2H,s), 9,08 (1H,br,s), 10,64 (1H,s), 11,57 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 549 (M+H)⁺.

Exemplo 277

cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-2-{[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido reduzindo o composto obtido no Exemplo Referencial 392, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo Referencial 253, e condensando o produto da redução com o ácido carboxílico obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo

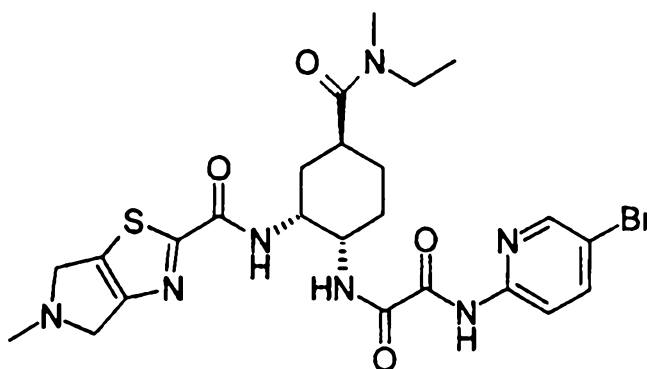
Referencial 242, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 195.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,96, 1,02 (3H, cada t, J=7,0Hz), 1,47-1,58 (1H, m), 1,65-1,77 (3H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,76-2,91 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,19-3,41 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,42 (1H, br, s), 4,46-4,94 (4H, m), 7,41 (2H, d, J=8,8Hz), 7,83 (2H, d, J=8,8Hz), 8,74-8,80 (1H, m), 9,02 (1H, d, J=7,3Hz), 10,82 (1H, s), 12,41 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 547 (M+H)⁺.

Exemplo 278

cloridrato de N¹-(5-bromo-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-2-{[(5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 392 e do composto obtido no Exemplo Referencial 262, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 277.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,90-1,08 (3H,m), 1,40-2,13 (6H,m), 2,70-3,53 (13H,m), 3,92-4,08 (1H,m), 4,35-4,47 (1H,m), 7,95 (1H,d,J=8,8Hz), 8,10 (1H,dd,J=8,8, 2,4Hz), 8,50-8,55 (1H,m), 8,68-8,78 (1H,m), 9,12-9,18 (1H,m), 10,26 (1H,s).

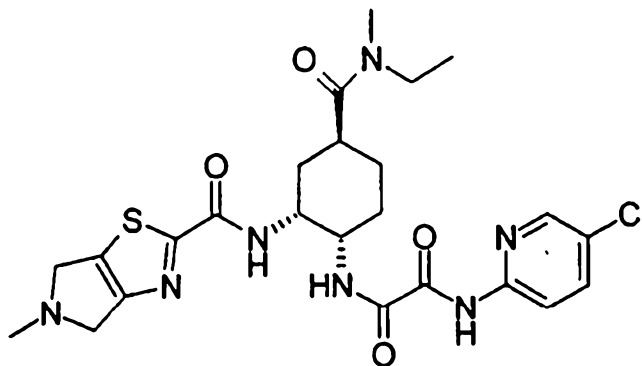
5 MS (FAB) m/z: 592 (M+H)⁺.

Exemplo 279

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-{[etil-(metil)-amino]-carbonil}-2-[[5-metil-5,6-diidro-4H-pirrólo[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-

10

etanodiamida:



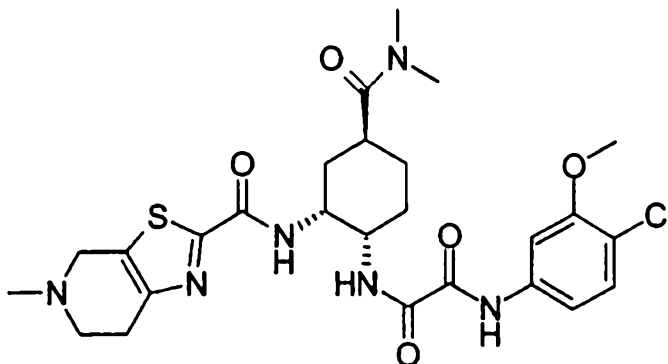
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 392 e do composto obtido no Exemplo Referencial 243, de uma maneira àquela do processo descrito no Exemplo 277.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: [0,95 (t,J=7,0Hz), 1,01 (t,J=6,8Hz), 3H], 1,45-1,72 (4H,m), 1,96-2,07 (2H,m), 2,74-2,90 (4H,m), 3,06 (3H,s), 3,18-3,40 (2H,m), 3,95-4,02 (1H,m), 4,41 (1H,br,s), 4,54-4,90 (4H,m), 8,00 (2H,br,s), 8,45 (1H,s), 8,70-8,75 (1H,m), 9,15 (1H,br,s), 10,27 (1H,br,s), 12,29 (1H,br,s).

20 MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 280

cloridrato de N¹-(4-cloro-3-metóxi-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-
 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
 5 ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido condensando o
 10 composto obtido no Exemplo Referencial 395 com o composto
 obtido no Exemplo Referencial 10, e depois tratando o
 produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

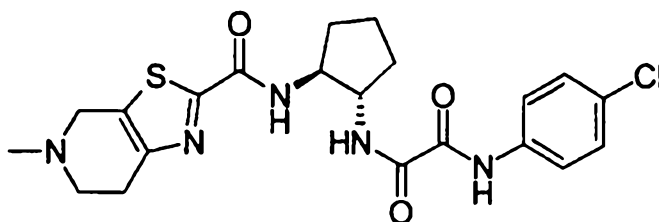
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46-1,54 (1H,m), 1,67-1,77 (3H,m), 2,01-
 15 2,10 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,92-2,98 (7H,m), 3,21 (2H,br,s), 3,49
 (1H,br,s), 3,69 (1H,br,s), 3,80 (3H,s), 3,98-4,03 (1H,m), 4,42-
 4,50 (2H,m), 4,69 (1H,br,s), 7,37 (1H,d,J=8,7Hz), 7,48 (1H,dd,
 J=8,7, 2,2Hz), 7,72 (1H,d,J=2,2Hz), 8,75 (1H,d,J=7,3Hz), 9,06
 (1H,br,s), 10,77 (1H,s), 11,44 (1H,br,s).

20 MS (FAB) m/z: 577 (M+H)⁺.

Exemplo 281

cloridrato de N¹-(4-cloro-fenil)-N²-((1R*,2R*)-2-[[(5-metil-
 4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-

amino}-ciclo-pentil)-etanodiamida:



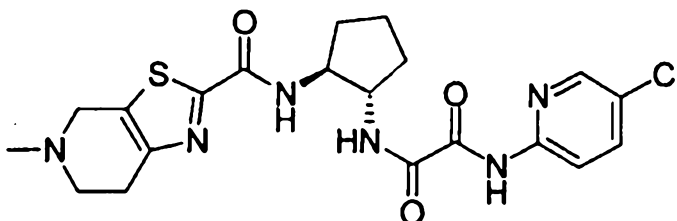
5 O composto do título foi obtido hidrolisando o composto obtido no Exemplo Referencial 242, condensando o hidrolisado com o composto obtido no Exemplo Referencial 62, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo
10 descrito no Exemplo 195.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65–1,73 (4H,m), 1,91–1,96 (2H,m), 2,91 (3H,s), 3,15 (2H,br,s), 3,49 (1H,br,s), 3,66 (1H,br,s), 4,32–4,42 (3H,m), 4,66 (1H,br,s), 7,40 (2H,d,J=8,9Hz), 7,84 (2H,d,J=8,9 Hz), 8,92 (1H,d,J=8,5Hz), 9,03 (1H,d,J=8,3Hz), 10,76 (1H,
15 s), 11,32 (1H,br,s).

MS (FAB) m/z: 462 (M+H)⁺.

Exemplo 282

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1R*,2R*)-2-
20 {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-
carbonil]-amino}-ciclo-pentil)-etanodiamida:



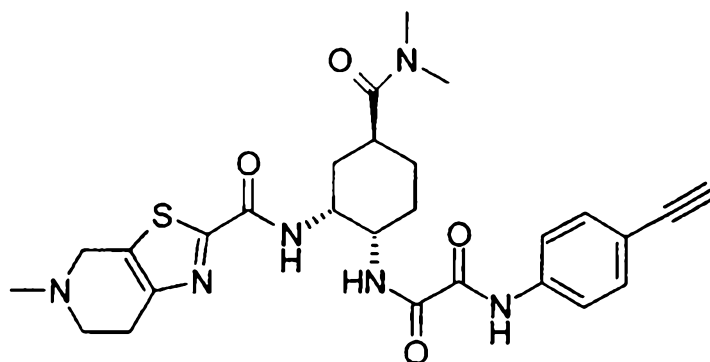
O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 62 com o composto obtido no Exemplo Referencial 266, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 208.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,71 (4H, br, s), 1,96 (2H, br, s), 2,90 (3H, s), 3,14 (1H, br, s), 3,21 (1H, br, s), 3,47 (1H, br, s), 3,68 (1H, br, s), 4,34-4,45 (3H, m), 4,66 (1H, br, s), 7,99-8,06 (2H, m), 8,43-8,44 (1H, m), 8,94 (1H, d, J=8,3Hz), 9,20 (1H, d, J=8,5Hz), 10,20 (1H, br, s), 11,78 (1,1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 463 (M+H)⁺.

Exemplo 283

N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-N²-(4-etil-fenil)-etanodiamida:



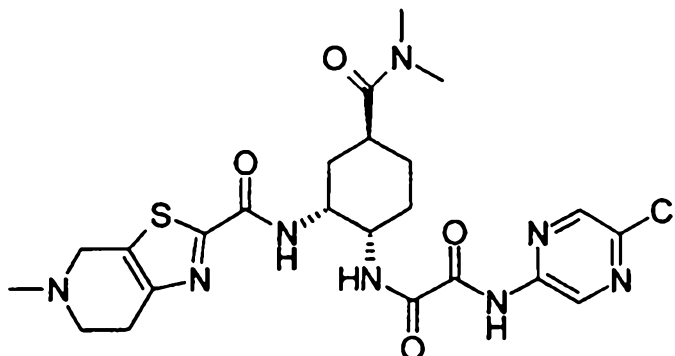
O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 252 com o composto obtido no Exemplo Referencial 397, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 263.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,67–2,16 (6H,m), 2,51 (3H,s), 2,76–2,91 (5H,m), 2,94 (3H,s), 3,04 (3H,s), 3,07 (1H,s), [3,65 (1H,d,J=15,5 Hz), 3,73 (1H,d,J=15,5 Hz) AB pattern], 4,09–4,16 (1H,m), 4,72–4,75 (1H,m), 7,42–7,46 (3H,m), 7,58 (2H,d,J=8,5 Hz), 8,02 (1H,d,J=8,1 Hz), 9,36 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 537 (M+H)⁺.

Exemplo 284

cloridrato de N¹-(5-cloro-pirazin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
 10 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
 ciclo-hexil)-etanodiamida:



15 O composto do título foi obtido condensando o
 composto obtido no Exemplo Referencial 253 com o composto
 obtido no Exemplo Referencial 399, de uma maneira similar
 àquela do processo descrito no Exemplo 97, e depois tratando
 o produto da condensação com ácido clorídrico.

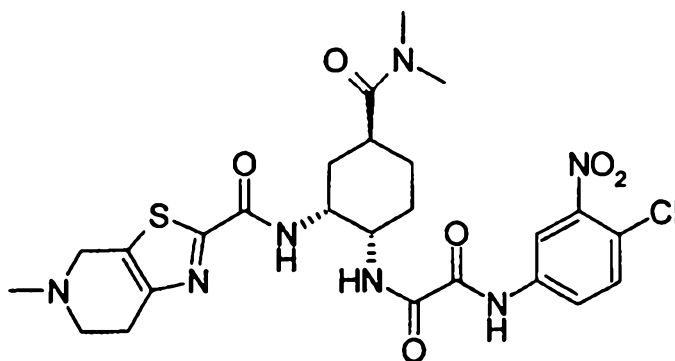
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44–1,52 (1H,m), 1,65–1,77 (3H,m), 2,00–
 2,10 (2H,m), 2,77 (3H,s), 2,91–2,97 (7H,m), 3,20 (2H,br,s),
 3,48 (1H,br,s), 3,68 (1H,br,s), 3,97–4,02 (1H,m), 4,40–4,46
 (2H,m), 4,68 (1H,br,s), 8,64 (1H,d,J=1,2 Hz), 8,70 (1H,d,J=7,3

Hz), 9,02 (1H, s), 9,21 (1H, br, s), 10,91 (1H, br, s), 11,50 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 549 (M+H)⁺.

Exemplo 285

5 cloridrato de N¹-(4-cloro-3-nitro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



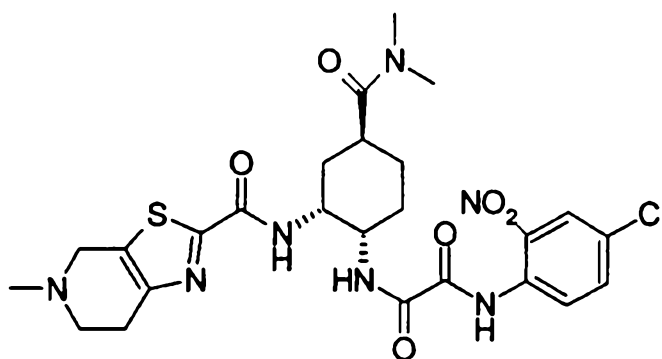
O composto do título foi obtido condensando o
10 composto obtido no Exemplo Referencial 253 com o composto
obtido no Exemplo Referencial 400, de uma maneira similar
àquela do processo descrito no Exemplo 97, e depois tratando
o produto da condensação com ácido clorídrico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44-1,53 (1H, m), 1,66-1,73 (3H, m), 1,97-
15 2,07 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,89-3,05 (7H, m), 3,20 (2H, br, s), 3,55
(2H, br, s), 4,00 (1H, br, s), 4,44 (1H, br, s), 4,52 (2H, br, s), 7,75
(1H, d, J=8,8Hz), 8,08 (1H, d, J=8,8Hz), 8,59 (1H, s), 8,71 (1H, d,
J=7,3Hz), 9,07 (1H, d, J=8,0Hz), 11,24 (1H, s), 11,58 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 592 (M+H)⁺.

Exemplo 286

cloridrato de N¹-(4-cloro-2-nitro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
 5 ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido condensando o
 10 composto obtido no Exemplo Referencial 253 com o composto
 obtido no Exemplo Referencial 401, e depois tratando o
 produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo 208.

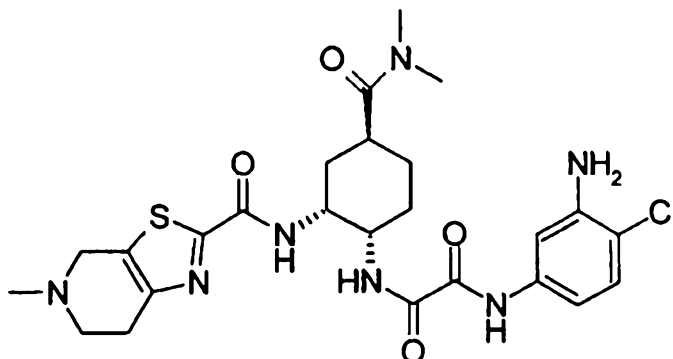
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46-1,54 (1H,m), 1,66-1,77 (3H,m), 2,03-
 15 2,10 (2H,m), 2,79 (3H,s), 2,90-2,93 (7H,m), 3,17-3,28 (2H,m),
 3,49 (1H,br,s), 3,68 (1H,br,s), 3,99-4,04 (1H,m), 4,41 (1H,br,
 s), 4,46 (1H,br,s), 4,68 (1H,br,s), 7,89 (1H,d,J=9,0Hz), 8,20-
 8,21 (2H,m), 8,73 (1H,d,J=6,4Hz), 9,28 (1H,br,s), 11,49 (1H,br,
 s), 11,56 (1H,s).

20 MS (FAB) m/z: 592 (M+H)⁺.

Exemplo 287

cloridrato de N¹-(3-amino-4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-
[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-

tetraidrothiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto obtido no Exemplo 285 (236 mg) foi dissolvido em etanol (25 ml) e adicionou-se uma quantidade catalítica de níquel de Raney, agitando a mistura à temperatura ambiente por 17 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Depois disso, adicionou-se mais uma quantidade catalítica de níquel de Raney, agitando a mistura por mais 7 h. O catalisador foi removido por filtração, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 23:2), para obter um sólido amarelo-pálido (101 mg). Este produto foi dissolvido em cloreto de metileno, e adicionou-se uma solução 1 N (360 µl) de ácido clorídrico em etanol. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se uma pequena quantidade de metanol ao resíduo, e adicionou-se dietil-éter em gotas, enquanto se irradiava com ondas ultra-som, coletando o precipitado formado. Este produto foi lavado com dietil-éter, para obter o composto do título (95 mg).

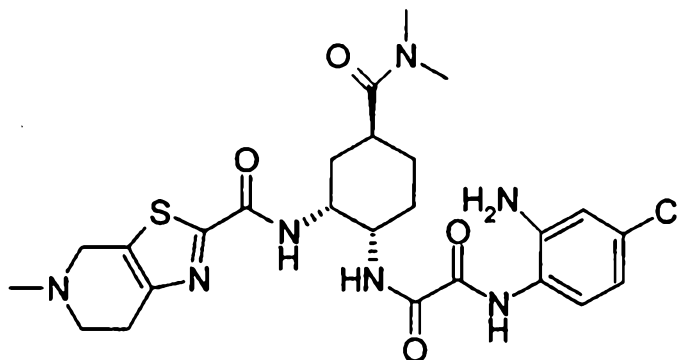
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,53 (1H,m), 1,66–1,73 (3H,m), 1,97–2,10 (2H,m), 2,78 (3H,s), 2,91–2,94 (7H,br,s), 3,11–3,19 (1H,m), 3,29 (1H,br,s), 3,48 (1H,br,s), 3,69 (1H,br,s), 3,95–4,02 (1H,m), 4,44 (2H,br,s), 4,68, 4,72 (1H, cada br,s), 4,86 (2,5H,br,s), 6,98 (1H,dd,J=8,5, 1,9Hz), 7,14 (1H,d,J=8,5Hz), 7,35, 7,38 (1H, cada br,s), 8,72–8,77 (1H,m) [8,91 (d,J=7,8Hz), 8,99 (d,J=8,5Hz), 1H], 10,45, 10,47 (1H, cada br,s), 11,74 (1H,br,s),

MS (FAB) m/z: 562 (M+H)⁺.

10

Exemplo 288

cloridrato de N¹-(2-amino-4-cloro-fenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



15

O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo 286, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 287.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,77 (4H,m), 2,06–2,09 (2H,m), 2,78 (3H,s), 2,92 (7H,br,s), 3,12–3,19 (1H,m), 3,26–3,28 (1H,m), 3,48 (1H,br,s), 3,70 (1H,br,s), 4,00–4,44 (5,7H,m), 4,70, 4,74

20

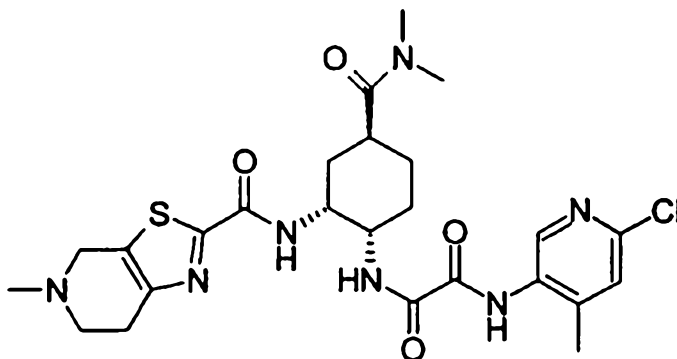
(1H, cada br, s), 6,63–6,66 (1H, m), 6,85 (1H, br, s), 7,18–7,21 (1H, m), 8,77–8,81 (1H, m), [8,97 (d, J=7,8 Hz), 9,06 (d, J=8,1 Hz), 1H], 9,98 (1H, s), 11,60 (1H, br, s).

MS (FAB) m/z: 562 (M+H)⁺.

5

Exemplo 289

cloridrato de N¹-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N²-
((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[(5-metil-
4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-
amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:



10

O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 270 com o composto obtido no Exemplo Referencial 402, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 199.

15

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,54 (1H, m), 1,65–1,77 (3H, m), 2,02–2,08 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,89–2,93 (7H, m), 3,19 (2H, br, s), 3,54 (2H, br, s), 13,99–4,04 (1H, m), 4,40–4,42 (1H, m), 4,50 (2H, br, s), 7,49 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=7,1 Hz), 9,09 (1H, d, J=7,3 Hz), 10,48 (1H, s), 11,40 (0,9H, br, s).

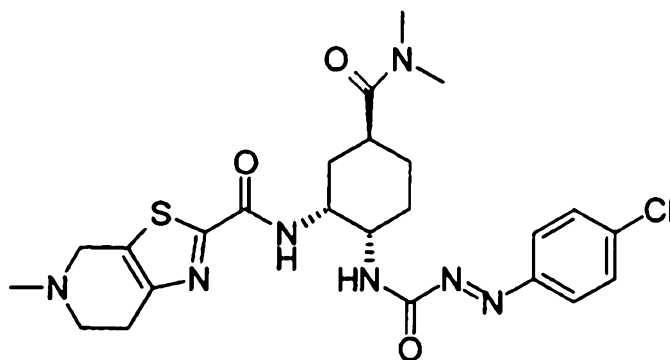
20

MS (FAB) m/z: 562 (M+H)⁺.

Exemplo 290

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-({[(E)-2-(4-cloro-fenil)-
diazenil]-carbonil}-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-
ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida:

5



Depois de adicionar 10% de paládio sobre carvão (200 mg) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 252 (700 mg) em tetraidrofurano (10 ml) e agitar a mistura à temperatura ambiente por 2 dias sob uma atmosfera de hidrogênio, a mistura da reação foi filtrada e o composto obtido no Exemplo Referencial 405 (470 mg) foi adicionado a uma solução de uma amina obtida concentrando o filtrado em formamida (5,0 ml), agitando a mistura a 95 °C por 18 h. Depois de concentrar a mistura da reação e adicionar uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml), água (50 ml) e cloreto de metileno (30 ml), para conduzir separação de líquidos, a camada aquosa resultante foi extraída com cloreto de metileno (2 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas e purificadas por

20

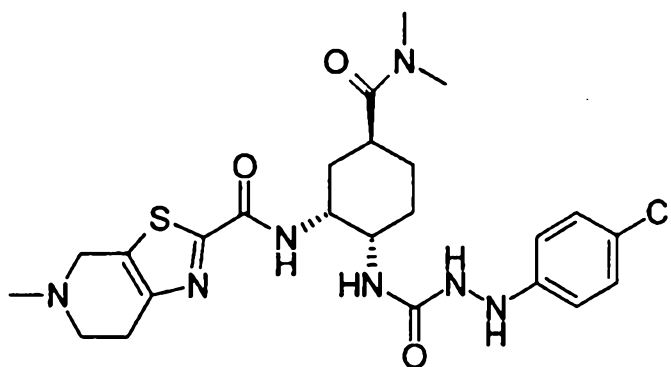
cromatografia de coluna em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 12:1). Este produto purificado foi tratado com uma solução 1 N de ácido clorídrico em etanol, para obter o composto do título (100 mg).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,60 (1H,m), 1,65–2,05 (5H,m), 2,80 (3H,s), 2,91 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,00–3,20 (2H,m), 3,20–3,32 (1H,m), 3,43 (1H,br,s), 3,69 (1H,br,s), 3,95 (1H,br,s), 4,45 (1H,br,s), 4,60–4,80 (2H,m), 7,68 (2H,d,J=8,7Hz), 7,83 (2H,d,J=8,7Hz), 8,41 (1H,br,s), 8,68 (1H,d,J=7,6Hz), 11,40–11,80 (1H,
10 br).

MS (ESI) m/z: 532 (N+H)⁺.

Exemplo 291

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-(4-cloro-fenil)hidrozina)-
carbonil}amino)-5-[(dimetil-amino)carbonil]ciclo-hexil}-5-
 15 metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-carboxamida:

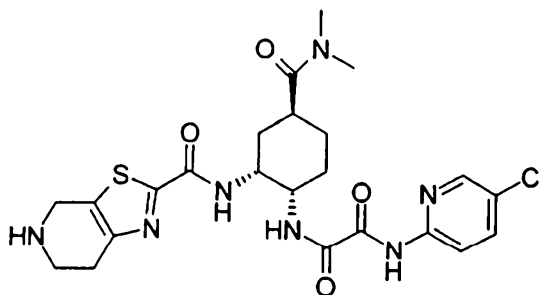


O composto do título foi obtido mudando as
 20 condições da reação na reação descrita no Exemplo 290 para condições nas quais a agitação foi conduzida a 40 °C por 3 dias.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,50 (1H,m), 1,50–1,80 (3H,m), 1,80–1,97 (2H,m), 2,76 (3H,s), 2,80–3,05 (2H,m), 2,91 (6H,s), 3,05–3,30 (2H,m), 3,47 (2H,br,s), 4,30–4,50 (2H,m), 4,72 (1H,t, J=12,8 Hz), 6,40–6,60 (2H,m), 6,55–6,70 (2H,m), 6,95–7,20 (2H,m),
 5 7,88 (1H,d, J=11,3Hz), 8,48–8,65 (1H,m), 11,48–11,80 (1H,br).
 MS (ESI) m/z: 534 (M+H)⁺.

Exemplo 292

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(4,5,6,7-
 10 tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
 ciclo-hexil)-etanodiamida:



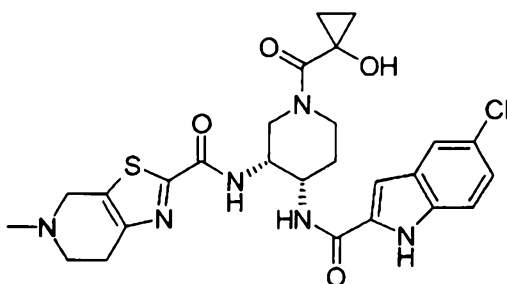
O composto do título foi obtido condensando o
 composto obtido no Exemplo Referencial 34 com o composto
 obtido no Exemplo Referencial 420, e depois tratando o
 15 produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira
 similar àquela do processo descrito no Exemplo 17.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,55 (1H,m), 1,60–1,80 (3H,m), 1,95–2,10 (2H,m), 2,78 (3H,s), 2,85–3,00 (4H,m), 3,11 (2H,br s),
 3,40–3,55 (2H,m), 3,95–4,07 (1H,m), 4,37–4,45 (1H,m), 4,48 (2H,
 20 br s), 8,00–8,01 (2H,m), 8,10 (1H,d, J=7,1Hz), 8,43–8,47 (1H,m),
 9,16 (1H,d, J=7,8Hz), 9,43 (2H,br s), 10,27 (1H,s).

MS (FAB) m/z: 534 (M+H)⁺.

Exemplo 293

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-[(1-hidróxi-ciclo-propil)-carbonil]-
5 piperidin-3-il)- 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida:



10 O composto do título foi obtido condensando o
composto obtido no Exemplo Referencial 118 com o ácido 1-
hidróxi-ciclo-propano-carboxílico, e depois, tratando o
produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira
similar àquela do processo descrito no Exemplo 150.

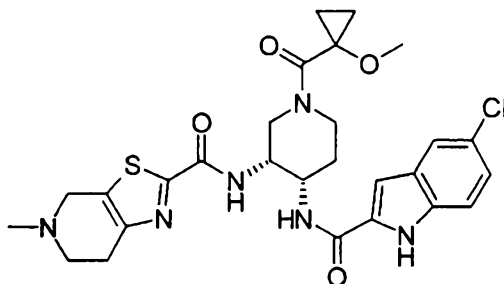
15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,60-0,90 (3H,br), 0,92-1,03 (1H,m), 1,71-
1,84 (1H,m), 1,85-2,03 (1H,m), 2,91 (3H,s), 3,00-3,80 (7H,m),
4,05-4,80 (5H,m), 6,28-6,42 (1H,br), 7,09 (1H,s), 7,18 (1H,dd,
J=8,8, 1,5Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,d,J=1,5Hz), 8,14-
8,29 (1H,br), 8,41 (1H,br d,J=7,6Hz), 11,83 (1H,s).

20 MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺.

Exemplo 294

cloridrato de N-((3R*,4S*)-4-[[(5-cloro-indol-2-il)-
carbonil]-amino}-1-[(1-metóxi-ciclo-propil)-carbonil]-
piperidin-3-il)- 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-

piridino-2-carboxamida:

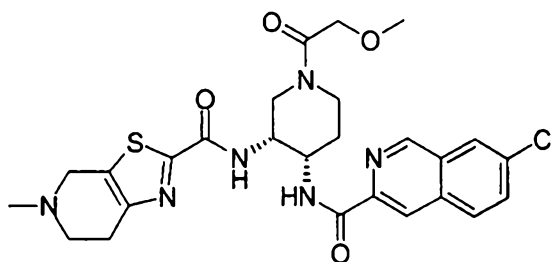


5 O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 118 com o composto obtido no Exemplo Referencial 409, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 150.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,65–1,05 (4H,m), 1,74–1,88 (1H,m), 1,92–2,10 (1H,m), 2,91 (3H,s), 3,00–3,80 (10H,m), 4,05–4,83 (6H,m), 7,08 (1H,s), 7,18 (1H,dd, J=8,6, 2,0Hz), 7,42 (1H,d, J=8,6Hz), 7,71 (1H,d, J=2,0Hz), 8,08–8,30 (1H,br), 8,41 (1H,br d, J=7,8Hz), 10,60–10,80 (0,5H,br), 10,85–11,05 (0,5H,br), 11,84 (1H,5).

15 Exemplo 295

cloridrato de 7-cloro-N-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-3-isoquinolino-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 410 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano para desprotegê-lo, condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois submetendo o produto da condensação a um novo tratamento com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

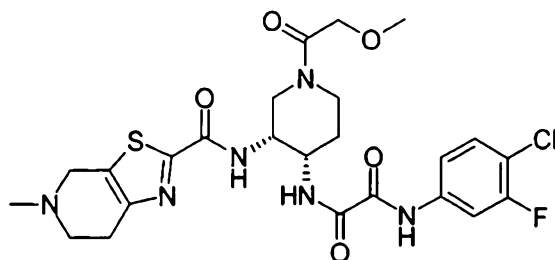
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,80 (1H,m), 2,13–2,38 (1H,m), 2,90 (3 H,s), 3,00–3,87 (1OH,m), 3,89–4,10 (2H,m), 4,15–4,58 (4H,m), 4,60–4,78 (1H,m), 7,89 (1H,d,J=8,8Hz), 8,25 (1H,d,J=8,8Hz), 8,37 (1H,s), 8,61 (1H,s), 8,70–8,95 (1H,m), 11,45–11,65 (0,5H,br).

MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺.

15

Exemplo 296

cloridrato de N¹-(4-cloro-3-flúor-fenil)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 411 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano para desprotegê-lo,

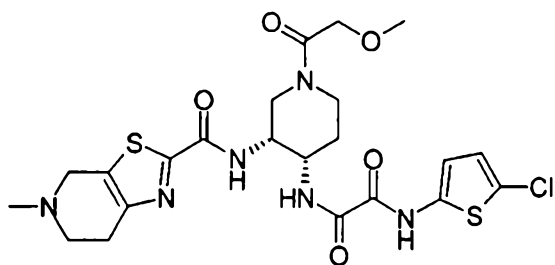
condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois submetendo o produto da condensação a um novo tratamento com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo

5 219.
 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60-1,72 (1H,m), 1,98-2,21 (1H,m), 2,91 (3H,s), 3,00-3,52 (9H,m), 3,56-4,05 (3H,m), 4,08-4,50 (4H,m), 4,60-4,78 (1H,br), 7,56 (1H,t, J=8,8Hz), 7,70 (1H,d, J=9,0Hz), 7,91 (1H,dd, J=8,8, 2,3Hz), 8,50-8,72 (1H,m), 9,15-9,35 (1H,m),
 10 11,02 (1H,s), 11,15-11,33 (0,5H,br), 11,35-11,50 (0,5H,br).

MS (FAB) m/z: 567 (M+H)⁺.

Exemplo 297

cloridrato de N¹-(5-cloro-2-tienil)-N²-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil)-3-[[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrothiazolo[5,4-c]-
 15 piridin-2-il)-carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido tratando o

20 composto obtido no Exemplo Referencial 412 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano para desprotegê-lo, condensando o produto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois submetendo o produto da condensação a um novo tratamento com ácido clorídrico, de

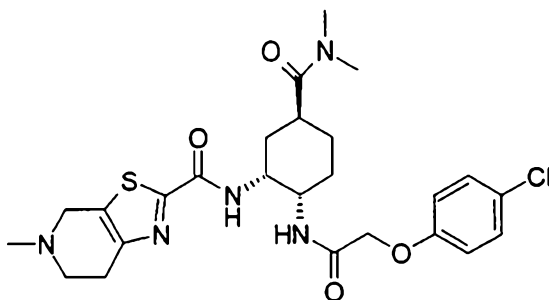
uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,73 (1H,m), 1,96–2,19 (1H,m), 2,91 (3H,s), 3,04–3,54 (9H,m), 3,60–4,05 (3H,m), 4,07–4,34 (3H,m),
 5 4,35–4,54 (1H,br), 4,60–4,80 (1H,br), 6,89 (1H,d,J=4,2Hz), 6,93 (1H,d,J=4,2Hz), 8,48–8,70 (1H,m), 9,18–9,40 (1H,m), 12,31 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 555 (M+H)⁺.

Exemplo 298

10 cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-{[2-(4-cloro-fenóxi)-acetil]-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido reduzindo o composto obtido no Exemplo Referencial 252, condensando o
 15 produto da redução com o ácido p-cloro-fenóxi-acético, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 223.

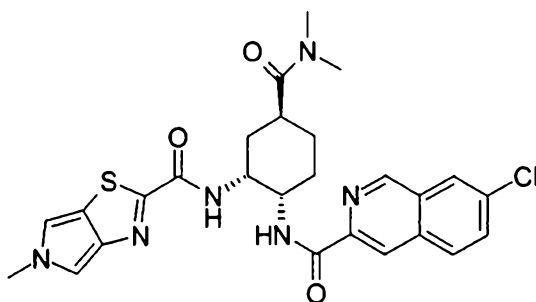
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35–1,47 (1H,m), 1,55–1,90 (5H,m), 2,77 (3
 20 H,s), 2,92 (3H,s), 2,96 (3H,s), 2,98–3,10 (1H,m), 3,10–3,80 (3H,m), 3,85–3,95 (1H,m), 4,35–4,50 (4H,m), 4,50–4,80 (1H,br),

6,85 (2H, d, J=8,5Hz), 7,15-7,35 (1H, br), 7,88-8,03 (1H, br), 8,46 (1H, d, J=8,8Hz), 11,30-11,65 (1H, br).

MS (FAB) m/z: 534 (M+H)⁺.

Exemplo 299

5 cloridrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrólo[3,4-d]tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclo-hexil)-3-isoquinolino-carboxamida:



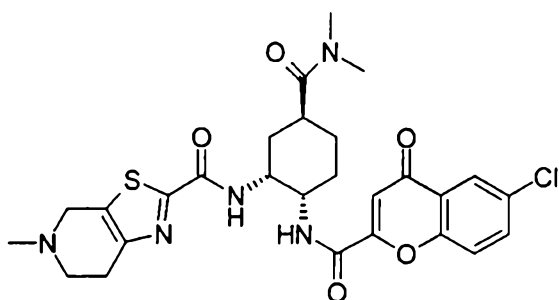
O composto do título foi obtido condensando o sal de lítio do ácido carboxílico obtido no Exemplo Referencial 413 com um composto obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 146 pelo tratamento com um ácido, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00-1,11 (2H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,10-2,24 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,87-3,02 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,16-4,27 (1H, m), 4,45-4,56 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, br d, J=8,3 Hz), 8,24 (1H, br d, J=8,8Hz), 8,33 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,85 (1H, br d, J=7,6Hz), 9,01 (1H, br d, J=7,8Hz), 9,28 (1H, s).

20 MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

Exemplo 300

cloridrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[[(6-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-il)-carbonil]-amino}-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-
hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



O composto do título foi obtido condensando um
 10 composto obtido tratando o composto no Exemplo Referencial
 417 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano com o
 composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois tratando
 o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma
 maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

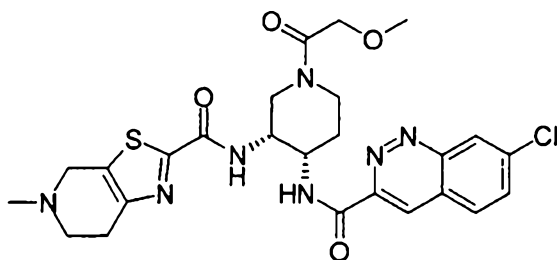
15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,53(1H,m), 1,67-2,04(5H,m), 2,40-
 2,53(1H,m), 2,80(3H,s), 2,92(3H,s), 3,01(3H,s), 3,09-3,22
 (3H,m), 3,66-3,77(1H,m), 4,01-4,10(1H,m), 4,34-4,49(1H,m),
 4,58-4,76(2H,m), 6,80(1H,d,J=4,9Hz), 7,59-7,70(1H,m), 7,90-
 8,00(1H,m), 7,96(1H,s), 8,52-8,60(1H,m), 8,80-8,90(1H,m),
 20 11,10-11,25(0,5H,br), 11,40-11,55(0,5H,br).

MS (ESI) m/z: 572 (M+H)⁺.

Exemplo 301

cloridrato de 7-cloro-N-((3R,4S)-1-(2-metóxi-acetil-3-((-5-
metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-

carbonil]-amino}-piperidin-4-il)-3-cinolino-carboxamida:



O composto do título foi obtido condensando um composto obtido tratando o composto no Exemplo Referencial 418 com uma solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano com o

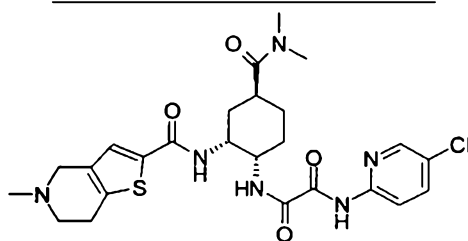
5 composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,70-1,80 (1H,m), 1,85-2,05 (1H,m), 2,90 (3H,s), 3,00-3,20 (2H,m), 3,16 (3H,s), 3,22-3,82 (7H,m), 3,88-10 4,80 (5H,m), 7,09 (1H,d,J=9,0Hz), 7,17 (1H,dd,J=8,8, 1,9Hz), 7,42 (1H,d,J=8,8Hz), 7,70 (1H,d,J=1,9Hz), 8,29 (1H,br s), 8,40-8,50 (1H,m), 11,20-11,50 (1H,br m), 11,85 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 558 (M+H)⁺.

Exemplo 302

15 cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclohexil)-etanodiamida:



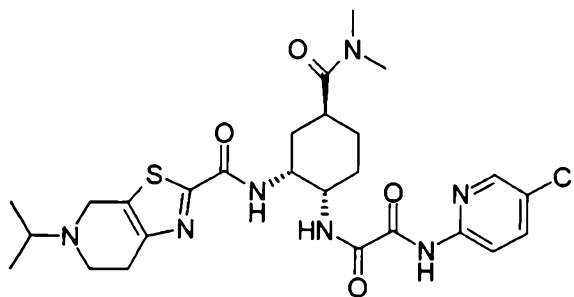
O composto do título foi obtido desprotegendo o composto obtido no Exemplo Referencial 421 com ácido clorídrico, metilando o composto desprotegido de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 18, e depois
5 tratando-o com ácido clorídrico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42-1,58 (1H,m), 1,59-1,80 (3H,m), 1,83-1,95 (1H,m), 1,97-2,10 (1H,m), 2,78 (3H,s), 2,89 (3H,s), 2,96 (3H,s), 3,00-3,10 (1H,m), 3,10-3,20 (2H,m), 3,45-3,80 (1H,m), 3,90-4,00 (2H,m), 4,00-4,50 (3H,m), 7,77 (1H,s), 7,95-8,05 (3H,m),
10 8,44 (1H,t, J=1,6Hz), 8,90 (1H,d, J=8,6Hz), 10,25 (1H,s), 11,12 (1H,br s).

MS (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

Exemplo 303

cloridrato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-
15 [(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[(5-isopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-
ciclo-hexil)-etanodiamida:



O composto do título foi obtido condensando o composto obtido no Exemplo Referencial 418 com o composto
20 obtido no Exemplo Referencial 420, e depois tratando o produto da condensação com ácido clorídrico, de uma maneira

similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

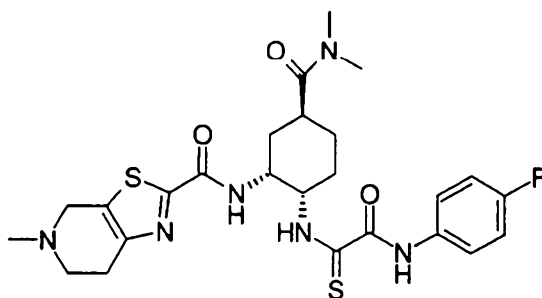
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30-1,40 (6H,m), 1,38-1,58 (1H,m), 1,59-1,82 (3H,m), 1,95-2,13 (2H,m), 2,40-2,65 (1H,m), 2,49 (3H,s), 2,87-3,55 (4H,m), 2,49 (3H,s), 3,60-3,82 (2H,m), 3,93-4,04 (1H,m), 4,37-4,55 (2H,m), 4,55-4,72 (1H,m), 7,94-8,10 (2H,m), 8,43 (1H,s), 8,64-8,77 (1H,m), 9,12 (1/2H,d,J=7,8Hz), 9,24 (1/2H,d,J=7,8Hz), 10,22 (1/2H,s), 10,26 (1/2H,s), 11,25 (1/2H,br s), 11,44 (1/2H,br s).

MS (FAB) m/z: 578 (M+H)⁺.

10

Exemplo 304

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
{[2-(4-flúor-anilino)-2-oxoetanotioil]-amino}-ciclo-hexil)-
5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-
carboxamida:



15

O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 424 com ácido clorídrico para desprotegê-lo, condensando o composto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 10, e depois submetendo o produto da condensação a um novo tratamento com ácido clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

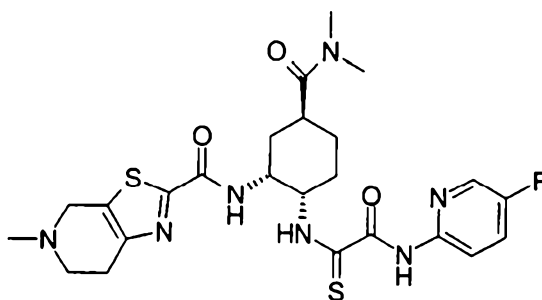
20

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,60 (1H,m), 1,60-1,80 (3H,m), 2,00-2,10 (1H,m), 2,20-2,35 (1H,m), 2,79 (3H,s), 2,93 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,95-3,10 (1H,m), 3,10-3,30 (2H,m), 3,403,60 (1H,m), 3,60-3,80 (1H,m), 4,35-4,50 (1H,m), 4,504,60 (1H,m), 4,60-4,80 (2H,m), 7,20 (2H,t, J=8,8Hz), 7,77 (2H,dd, J=9,0, 5,1Hz), 8,80 (1H,br), 10,42 (1H,s), 10,93 (1H,br), 11,28 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

Exemplo 305

cloridrato de N-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-
10 { [2-(5-flúor-piridin-2-il) amino]-2-oxoetanotioil}-amino}-
ciclo-hexil]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-
piridino-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o
composto obtido no Exemplo Referencial 427 com ácido
15 clorídrico para desprotegê-lo, condensando o composto
desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial
10, e depois submetendo o produto da condensação a um novo
tratamento com ácido clorídrico, de uma maneira similar
àquela do processo descrito no Exemplo 219.

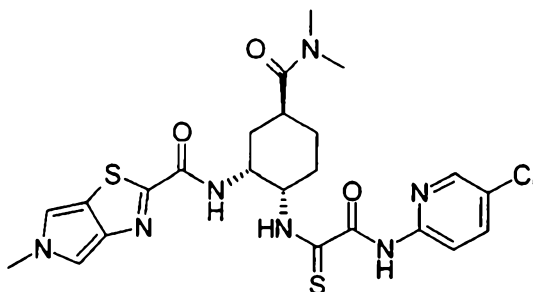
20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43-1,57 (1H,m), 1,64-1,87 (3H,m), 2,00
(1H,br s), 2,17-2,34 (1H,m), 2,78 (3H,s), 2,90 (3H,s), 2,95 (3H,

s), 2,95–3,10 (1H,m), 3,10–3,30 (2H,m), 3,40–3,60 (1H,m), 3,68 (1H,br s), 4,44 (1H,br s), 4,45–4,56 (1H,m), 4,60–4,73 (2H,m), 7,80–7,90 (1H,m), 8,08 (1H,dd, J=9,1, 3,9Hz), 8,41 (1H,d, J=2,9 Hz), 8,79 (1H,d, J=6,6Hz), 10,49 (1H,s), 11,07 (1H,br s), 11,69 (1H,br).

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 306

cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amino]-2-oxoetanotioil)-amino)-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-hexil)-5-metil-5H-pirrolo[3,4-c]-tiazol-2-carboxamida:



O composto do título foi obtido tratando o composto obtido no Exemplo Referencial 428 com ácido clorídrico para desprotegê-lo, e depois condensando o composto desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial 293, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 219.

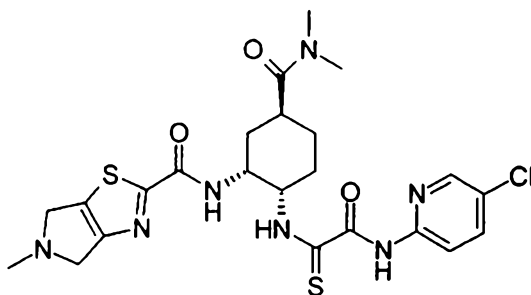
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,58 (1H,m), 1,63–1,73 (2H,m), 1,73–1,87 (2H,m), 2,00–2,10 (1H,m), 2,20–2,35 (1H,m), 2,79 (3H,s), 2,95 (3H,s), 2,96–3,10 (1H,m), 3,89 (3H,s), 4,48–4,58 (1H,m), 4,60–4,70 (1H,m), 7,05 (1H,d, J=1,7Hz), 7,55 (1H,d, J=1,7Hz), 8,00 (1H,dd, J=8,9, 2,4Hz), 8,05 (1H,d, J=8,9Hz), 8,44 (1H,d, J=

2,4Hz), 8,71 (1H, d, J=7,3Hz), 10,57 (1H, s), 11,13 (1H, d, J=7,8 Hz).

MS (FAB) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 307

- 5 cloridrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloro-piridin-2-il)-amino)-2-oxoetanotioil)-amino)-5-((dimetil-amino)-carbonil)-ciclo-hexil)-5-metil-5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]-tiazol-2-carboxamida:



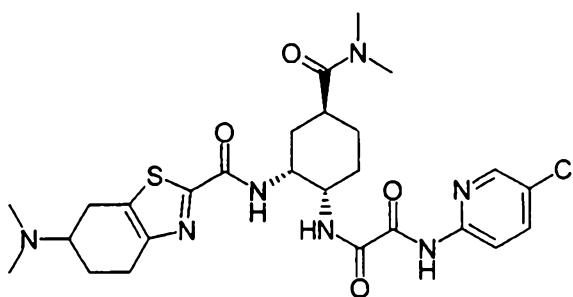
O composto do título foi obtido tratando o
 10 composto obtido no Exemplo Referencial 428 com ácido
 clorídrico para desprotegê-lo, condensando o composto
 desprotegido com o composto obtido no Exemplo Referencial
 293 sob uma atmosfera de argônio, e depois submetendo o
 produto da condensação a um novo tratamento com ácido
 15 clorídrico, de uma maneira similar àquela do processo
 descrito no Exemplo 219.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42-1,58 (1H, m), 1,65-1,87 (3H, m), 1,97 -
 2,10 (1H, m), 2,17-2,30 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,98-
 3,10 (1H, m), 3,07 (3H, s), 4,30-5,00 (6H, m), 8,00-8,10 (1H, m),
 20 8,46 (1H, d, J=2,4Hz), 8,79 (1H, t, J=7,3Hz), 10,54 (1H, s), 11,04
 (1H, d, J=7,8Hz), 12,24 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 550 (M+H)⁺.

Exemplo 308

N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-
carbonil]-2-([6-(dimetil-amino)-4,5,6,7-
 5 tetraidrobenzotiazol-2-il]-carbonil)-amino)-ciclo-hexil]-
etanodiamida:



O composto do título foi obtido desprotegendo o
 composto obtido no Exemplo Referencial 431 com ácido
 clorídrico, metilando o composto desprotegido de uma maneira
 10 similar àquela do processo descrito no Exemplo 18, e depois
 tratando-o com ácido clorídrico.

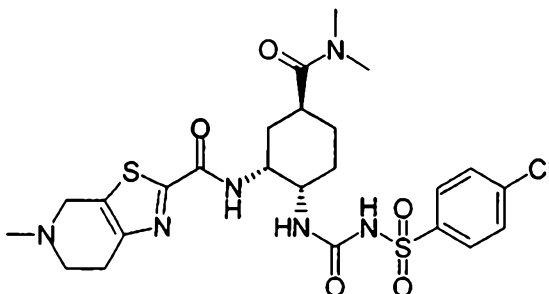
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,42-1,58 (1H,m), 1,59-1,80 (3H,m), 1,90-
 2,12 (3H,m), 2,30-2,45 (1H,m), 2,70-3,00 (11H,m), 2,92 (3H,s),
 3,00-3,20 (2H,m), 3,25-3,45 (1H,m), 3,63-3,80 (1H,m), 3,88-4,02
 15 (1H,m), 4,35-4,47 (1H,m), 8,02 (1H,s), 8,42-8,55 (1H,m), 8,60-
 8,68 (1H,m), 8,93 (1H,dd, J=14,5, 8,2Hz), 9,19 (1H,dd, J=17,7,
 8,2Hz), 10,28 (1H,s), 10,91 (1H,br s).

MS (ESI) m/z : 576 (M+H)⁺.

Exemplo 309

20 cloridrato de N-[(1R,2S,5S)-2-[(4-cloro-fenil)-sulfonil]-
amino)-carbonil)-amino]-5-[(dimetil-amino)-carbonil]-ciclo-

hexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridino-2-carboxamida:



5

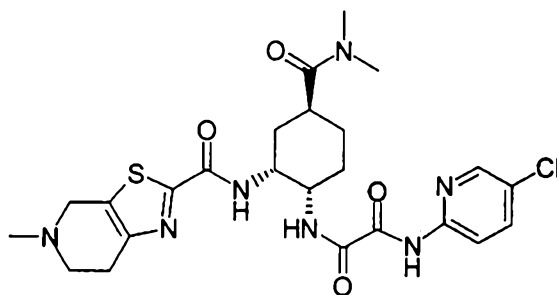
Adicionou-se isocianato de 4-cloro-fenil-sulfonila (148 µl) a uma solução do composto obtido no Exemplo Referencial 253 (328,0 mg) em cloreto de metileno (10 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia preparatória de fina camada em sílica-gel (cloreto de metileno:metanol 9:1). O produto assim obtido foi dissolvido em etanol (2 ml) e adicionou-se cloreto de metileno (2 ml) e uma solução 1 N (0,25 ml) de ácido clorídrico em etanol, agitando a mistura à temperatura ambiente por 30 min. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi solidificado com dietil-éter, para obter o composto do título (104,3 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25–1,45 (1H, m), 1,45–1,80 (5H, m), 2,76 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,00–3,80 (6H, m), 4,35–4,85 (3H, m), 6,53 (1H, brs), 7,66 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,50–8,82 (1H, m), 10,64 (1H, br s), 11,10–11,80 (1H, br). MS (ESI) m/z: 583 (M+H)⁺.

Exemplo 310

N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida:

5



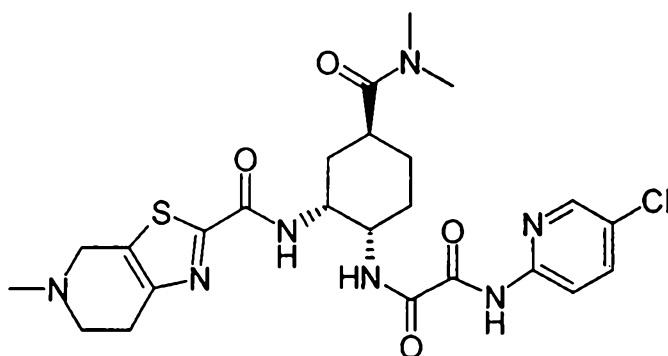
O composto do título foi obtido a partir do composto obtido no Exemplo Referencial 435 e do composto obtido no Exemplo Referencial 10, de uma maneira similar àquela do processo descrito no Exemplo 2.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,60-1,98 (3H,m), 2,00-2,16 (3H,m), 2,52 (3H,s), 2,78-2,90 (3H,m), 2,92-2,98 (2H,m), 2,95 (3H,s), 3,06 (3H,s), 3,69 (1H,d,J=15,4Hz), 3,75 (1H,d,J=15,4Hz), 4,07-4,15 (1H,m), 4,66-4,72 (1H,m), 7,40 (1H,d,J=8,8, 0,6Hz), 7,68 (1H,dd,J=8,8, 2,4Hz), 8,03 (1H,d,J=7,8Hz), 8,16 (1H,dd,J=8,8, 0,6Hz), 8,30 (1H,dd,J=2,4, 0,6Hz), 9,72 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

Exemplo 311

p-toluenossulfonato de N¹-(5-cloro-piridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclo-hexil)-etanodiamida monoidratado:



O composto obtido no Exemplo 310 (6,2 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (120 ml), adicionou-se a esta solução uma solução (11,28 ml) do ácido p-toluenossulfônico em etanol a 1 mol/litro, e o solvente foi
 5 removido por destilação. Adicionou-se etanol (95 ml) contendo 15% de água ao resíduo, e a mistura foi agitada a 60 °C para dissolvê-lo. A solução foi então resfriada até a temperatura ambiente e agitada por 1 dia. Os cristais depositados foram coletados por filtração, lavados com
 10 etanol e secados à temperatura ambiente por 2 h sob pressão reduzida, para obter o composto do título (7,4 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,54 (1H,m), 1,66–1,78 (3H,m), 2,03–2,10 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,79 (3H,s), 2,91–3,02 (1H,m), 2,93 (3H,s), 2,99 (3H,s), 3,13–3,24 (2H,m), 3,46–3,82 (2H,m), 3,98–
 15 4,04 (1H,m), 4,43–4,80 (3H,m), 7,11 (2H,d,J=7,8Hz), 7,46 (2H,d,J=8,2Hz), 8,01 (2H,d,J=1,8Hz), 8,46 (1H,t,J=1,8Hz), 8,75 (1H,d,J=6,9Hz), 9,10–9,28 (1H,br), 10,18 (1H,br), 10,29 (1H,s).

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

Análise Elementar: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S·C₇H₈O₃S·H₂O

20 Calculado: C: 50,43; H: 5,46; N: 13,28; Cl: 4,80; S: 8,69

Encontrado: C: 50,25; H: 5,36; N: 13,32; Cl: 4,93; S: 8,79

Ponto de fusão: 245~248 °C (decomposto).

Exemplo de Teste 1

Determinação do Efeito Inibitório de FXa (valor de IC₅₀) :

5 Soluções de cada composto do teste em DMSO a 5%
 (10 µl), cujas concentrações foram ajustadas adequadamente
 de forma escalonada, tampão Tris (Tris 100 mM, cloreto de
 potássio 200 mM, 0,2% de BSA, pH 7,4) (40 µl) e 0,0625 U/ml
 de FXa humano (Enzyme Research Laboratories, Inc.,
 10 dissolvido e diluído com tampão Tris) (10 µl) foram
 colocados respectivamente em furos de uma microplaca de 96
 furos, e adicionou-se uma solução aquosa 750 µM (40 µl) de
 S-2222 (Chromogenix Co.). A absorbância a 405 nm foi medida
 para 10 min à temperatura ambiente, a fim de determinar um
 15 aumento na absorbância (ΔOD/min). Como controle usou-se
 tampão Tris no lugar do composto do teste.

 A inibição percentual (%) calculada usando a
 equação que se segue na concentração final do composto do
 teste e a concentração final do composto do teste foram
 20 plotadas no eixo da ordenada e no eixo da abscissa do papel
 logarítmico de probabilidade normal, respectivamente, para
 determinar a dose inibitória média (valor de IC₅₀).

Inibição percentual (%) = $[1 - (\Delta\text{OD}/\text{min do composto do teste}) \div (\Delta\text{OD}/\text{min do controle})] \times 100$

25 Resultado

 Na Tabela 1, demonstra-se que os compostos de
 acordo com a presente invenção têm um efeito inibidor de FXa
 potente.

TABELA 1

Composto	Efeito Inibidor de FXa Humano (IC ₅₀): nM	Composto	Efeito Inibidor de FXa Humano (IC ₅₀): nM
Ex. 3	86	Ex. 143	5,8
Ex. 7	83	Ex. 164	4,8
Ex. 11	92	Ex. 191	1,2
Ex. 54	4,2	Ex. 192	2,0
Ex. 62	3,5	Ex. 194	5,0
Ex. 63	2,5	Ex. 204	1,5
Ex. 74	1,4	Ex. 246	3,1
Ex. 101	26	Ex. 247	1,9
Ex. 130	4,5	Ex. 248	5,4
Ex. 138	4,4		

Exemplo de Teste 2

Determinação da Atividade anti-FXa no Plasma de Ratos Após Administração Oral:

5 (A) Administração e Coleta de Sangue:

Uma solução do fármaco (1 mg/ml) obtida dissolvendo ou colocando em suspensão um composto do teste (10 mg) em metil-celulose a 0,5% foi administrada por via oral a ratos (10 ml/kg). Depois de 0,5, 1, 2 e 4 horas a partir da administração do fármaco, o sangue (0,5 ml) foi coletado através da veia jugular, usando uma seringa que continha uma solução aquosa a 3,13% (p/v) (50 µl) de citrato trissódico diidratado (quantidade de sangue coletada: 0,45 ml). Para os ratos de um grupo de controle, a mesma coleta

de sangue foi conduzida após a administração de uma solução de metil-celulose a 0,5%. Cada amostra de sangue foi centrifugada a 1.500 x g por 10 min a 4 °C, para separar o plasma, e o plasma foi conservado a -40 °C até ser usado na
5 determinação da atividade anti-FXa que se segue.

(B) Determinação da Atividade Inibitória de FXa no Plasma:

Na determinação da atividade anti-FXa no plasma, usou-se S-2222 como substrato. Misturou-se tampão Tris
10 (Tris 100 mM, cloreto de potássio 200 mM, 0,2% de BSA, pH 7,4) (5.456 µl), FXa humano (2,5 U/ml, 44 µl) e água (550 µl). A solução de FXa humano resultante foi usada no teste que se segue.

O plasma (5 µl) de ratos obtido de acordo com o
15 procedimento (A) descrito acima foi colocado em furos de uma microplaca de 96 furos e adicionou-se sequencialmente a solução de FXa supradescrita (55 µl) e uma solução aquosa 750 µM (40 µl) de S-2222. Imediatamente após isto, a absorbância a 405 nm foi medida à temperatura ambiente por
20 meio de um espectrofotômetro SPECTRAMax 340 ou 190 (Molecular Devices Co., E.U.A.), determinando desta forma uma velocidade de reação (Δ OD/min).

A atividade anti-FXa, isto é, a inibição percentual (%) foi calculada de acordo com a seguinte
25 equação:

$$\text{Inibição percentual (\%)} = [1 - (\Delta\text{OD/min da amostra}) \div (\text{valor médio de } \Delta\text{OD/min do grupo de controle})] \times 100$$

Resultado

Os compostos descritos nos Exemplos 63, 191, 192, 194 e 204 apresentaram uma atividade inibitória de FXa potente de 62 a 96% em uma dose oral de 10 mg/kg.

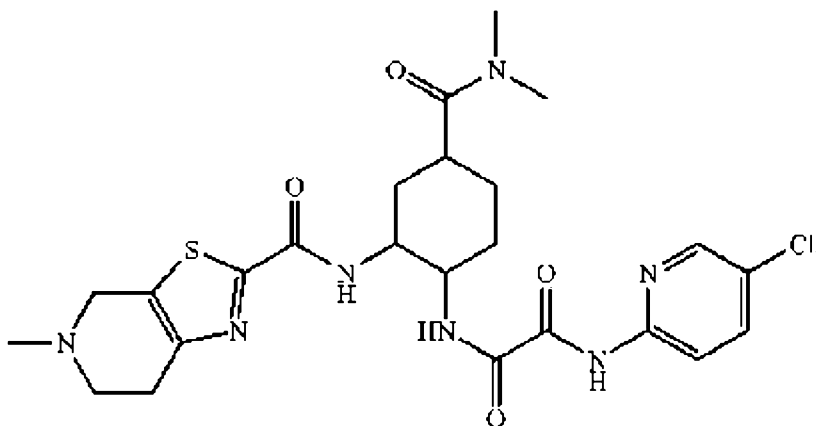
5

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Os derivados ciclo-diamínicos de acordo com a presente invenção apresentam um efeito inibitório de FXa potente sobre o fator X de coagulação sangüínea ativado, e são úteis como medicamentos, inibidores do fator X de coagulação sangüínea ativado, anticoagulantes, agentes para
10 prevenir e/ou tratar trombose ou embolia, agentes para prevenir e/ou tratar doença trombótica e agentes para prevenir e/ou tratar infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina do peito, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose venosa
15 profunda, síndrome da coagulação intravascular disseminada, formação de trombo após substituição de válvula ou articulação, formação de trombo e reoclusão após angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica
20 (SIRS), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS), formação de trombo durante circulação extracorpórea, ou coagulação do sangue após retirada do sangue.

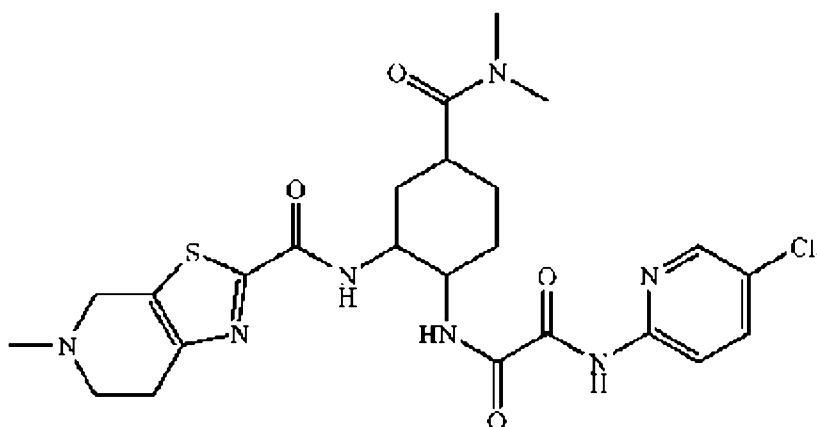
REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula:



5 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]amino)ciclohexil)-etanodiamida ou um sal deste.

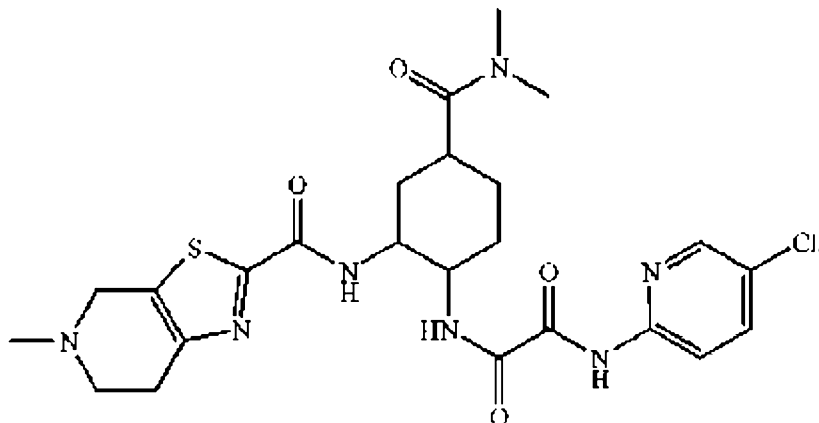
2. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula:



p-toluenosulfonato

p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]amino)ciclohexil)-etanodiamida.

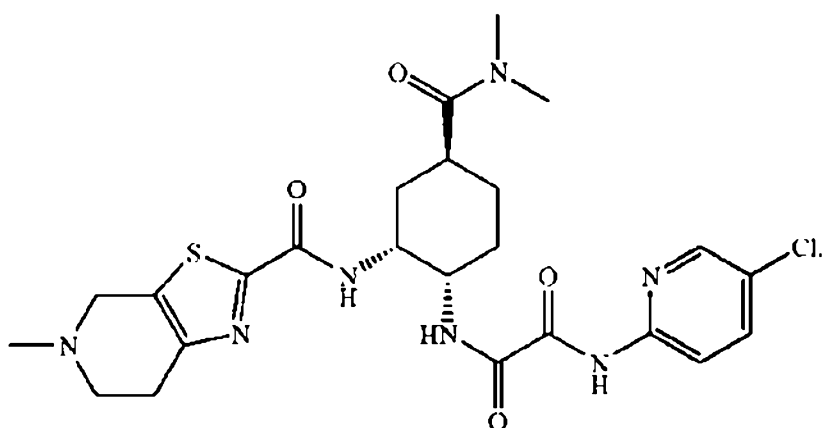
3. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula:



p-toluenosulfonato • monoidratado

p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]amino)ciclohexil)-etanodiamida monoidratado.

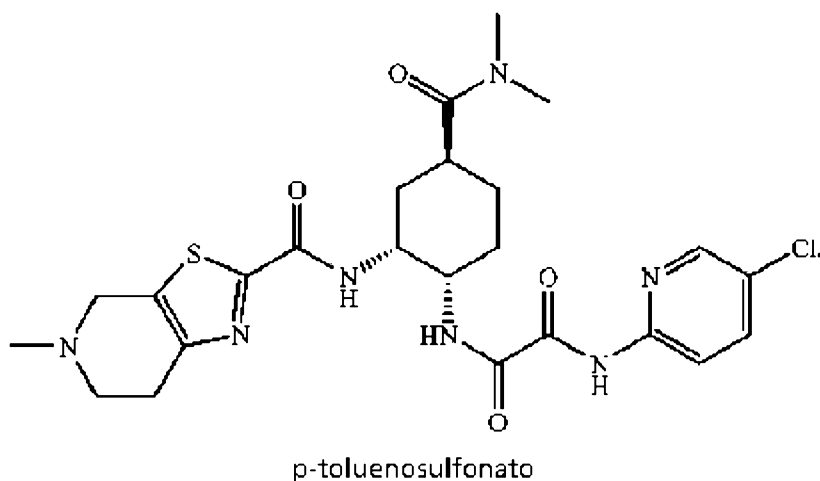
4. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula:



N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]amino)ciclohexil)-etanodiamida ou um sal deste.

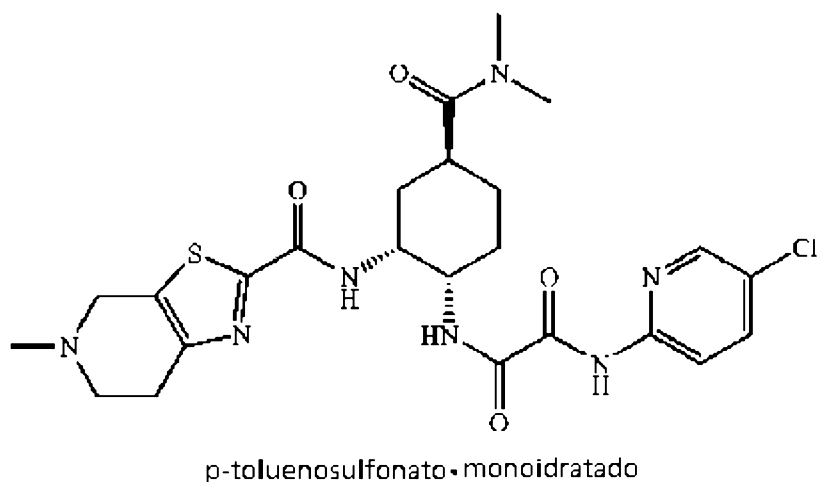
5. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é

representado pela fórmula:



p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-
 ((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
 5 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]amino}
 ciclohexil)-etanodiamida.

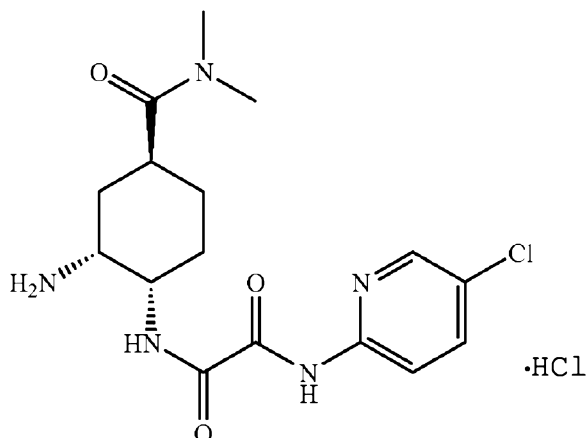
6. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é
 representado pela fórmula:



10 p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-
 ((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-
 carbonil]amino}ciclohexil)-etanodiamida monoidratado.

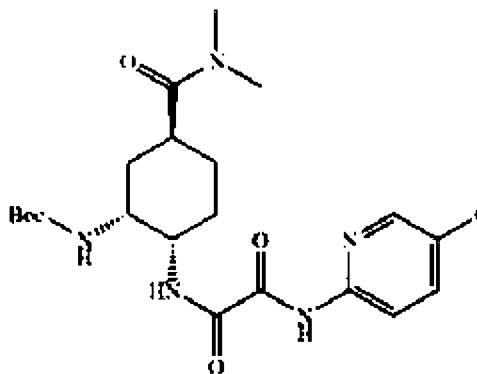
7. Composto intermediário para preparar o composto
 15 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6,

CARACTERIZADO pelo fato de que é representado pela fórmula:



cloridrato de N¹-{ (1S, 2R, 4S) -2-amino-4-
[(dimetilamino) carbonil] -ciclohexil} -N²-(5-cloropiridin-2-
5 il)etanodiamida.

8. Composto intermediário para preparar o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula:



10 terc-butil (1R, 2S, 5S) -2- ({ 2- [(5-cloropiridin-2-
il) amino] -2-oxoacetyl } amino) -5- [(dimetilamino) carbonil]
ciclohexil-carbamato.

9. Composição medicinal **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das
15 reivindicações 1 a 6, e um veículo ou carreador farmacologicamente aceitável.

10. Composição medicinal, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que adicionalmente compreende pelo menos um aditivo farmacologicamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste em cargas, extensores, agentes ligantes desintegradores, aceleradores de dissolução, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, agentes umectantes, estabilizadores e conservantes.

11. Composição medicinal, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é um comprimido, grânulo, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, óleo, xarope, elixir, pomada, gel, creme, loção, spray ou emplastro.

12. Composição medicinal, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é adequada para administração oral, tópica ou injeção.

13. Composição medicinal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para uso no tratamento de embolia e trombose.

14. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um inibidor do Fator X de coagulação sanguínea ativado para prevenir e/ou tratar trombose ou embolia.

15. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um anticoagulante para prevenir e/ou tratar trombose ou embolia.

16. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um agente para prevenir e/ou tratar trombose ou embolia.

5 17. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um agente para prevenir e/ou tratar infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina do peito, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença
10 de Buerger, trombose venosa profunda, síndrome da coagulação intravascular disseminada, formação de trombos após substituição de válvula ou articulação, formação de trombos e re-oclusão após angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de
15 múltiplos órgãos (MODS), formação de trombos durante a circulação extracorpórea ou coagulação sanguínea durante coleta de sangue.