

C07D 333/36 (2007.10) **C07D 213/75** (2007.10)
C07D 237/04 (2007.10) **C07D 409/10** (2007.10)
C07D 257/04 (2007.10) **C07C 311/00** (2007.10)
A61K 31/381 (2007.10) **A61K 31/44** (2007.10)
A61P 25/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2006.05.25**

(30) Prioridade(s): **2005.06.06 EP 05380117**
2005.08.18 EP 05380187
2005.10.06 US 724206 P

(43) Data de publicação do pedido: **2008.03.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.11.12**
008/2009

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 **US**

(72) Inventor(es):

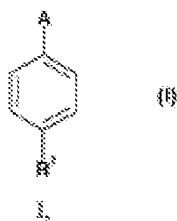
ANA MARIA CASTANO MANSANET **ES**
FREDERIC LAURENT CORDIER **ES**
JIAN ERIC HONG **US**
ESTEBAN DOMINGUEZ-MANZANARES **ES**
WILLIAM JOSEPH HORNBACK **US**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **POTENCIADORES DO RECEPTOR AMPA**

(57) Resumo:

RESUMO**"POTENCIADORES DO RECEPTOR AMPA"**

A presente invenção diz respeito a potenciadores do receptor AMPA de Fórmula (I), formulações que os contêm, métodos para a sua utilização e intermediários úteis para a sua preparação.

DESCRIÇÃO

"POTENCIADORES DO RECEPTOR AMPA"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glutamato é o principal neurotransmissor excitativo no sistema nervoso central. Foram identificados três subtipos de canal iónico do receptor de glutamato com base na sua sensibilidade aos activadores selectivos (agonistas) N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-propiónico (AMPA) e cainato.

Os receptores AMPA medeiam as respostas celulares a glutamato por mecanismos directos e indirectos. Quando activados por glutamato ou AMPA, os canais iónicos do receptor AMPA permitem aos iões sódio (Na^+) e iões cálcio (Ca^{2+}) passarem directamente através do poro do canal. Além disso, os canais iónicos do receptor AMPA podem facilitar a activação de receptores NMDA pela iniciação da despolarização que alivia o bloqueio dependente de Mg^{2+} de receptores NMDA.

Múltiplos subtipos de receptores AMPA foram identificados e clonados: GluR1, GluR2, GluR3 e GluR4 conforme descrito por Hollmann e Heinemann, *Ann. Rev. Neurosci.*, **17** (1994) 31-108. Cada subunidade consiste de

uma sequência de aproximadamente 900 aminoácidos. Pensa-se que quatro subunidades se reúnem para formarem um complexo canal iónico tetramérico com as propriedades funcionais deste canal iónico mais provavelmente a serem determinadas pela sua composição em subunidades.

As correntes de canal iónico activadas por glutamato via receptores AMPA são transientes. O curso de tempo de correntes é modificado por estados refractários causados durante a ligação de glutamato que é referida como dessensibilização e pela velocidade de remoção do glutamato do sítio de ligação do canal iónico o que resulta em desactivação. O fluxo iónico através dos receptores AMPA pode ser aumentado por compostos que previnem a dessensibilização ou por compostos que abrandam as velocidades de desactivação. Os compostos que aumentam o influxo iónico estimulado por glutamato nos receptores AMPA são conhecidos como moduladores alostéricos do receptor AMPA positivos ou potenciadores do receptor AMPA. Um tal composto, que potencia selectivamente a função do receptor AMPA, é ciclotiazida. Visto que os receptores AMPA desempenham um papel de pivô na mediação da transmissão excitativa rápida no sistema nervoso central, as moléculas que aumentam a função de receptor AMPA têm múltiplos alvos terapêuticos.

Os compostos que alostericamente potenciam os receptores AMPA têm mostrado aumentar a actividade sináptica *in vitro* e *in vivo* conforme revelado, por exemplo, por I. Ito *et al.*, *J. Physiol.*, **424** (1990) 533-543

e A. Copani *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, **58** (1992) 1199-1204. Tais compostos têm também mostrado aumentar a aprendizagem e memória em ratazanas, macacos e humanos, e são revistos por Gouliaev e Senning, *Brain Research Reviews*, **19** (1994) 180-222.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional WO 98/33496 publicada em 6 de Agosto de 1998 revela certos derivados de sulfonamida que são úteis, por exemplo, para o tratamento psiquiátrico e de desordens neurológicas, por exemplo desordens cognitivas, doença de Alzheimer, demências relacionadas com a idade, enfraquecimento da memória induzido pela idade, discinesia tardia, coreia de Huntington, mioclonia, doença de Parkinson, reversão de estados induzidos por droga (tal como cocaína, anfetaminas, estados induzidos por álcool), depressão, distúrbio por déficit de atenção, distúrbio por déficit de atenção com hiperactividade, psicose, défices cognitivos associados com psicose e psicose induzida por droga. P. L. Ornstein *et al.*, *J. Med. Chem.*, **43** (2000) 4354 revela ainda biarilpropilsulfonamidas que são potenciadores potentes de receptores AMPA. Além disso, X. Li *et al.*, *Neuropharmacology*, **40** (2001) 1028, revelam acções do tipo antidepressivas de potenciadores de um receptor AMPA. D. D. Schoepp *te al.* e Tizzano *et al.*, *Society for Neuroscience Abstracts*, **26(1-2)** 528.19 e 528.20, 30º Encontro Anual, Nova Orleães (4-9 de Novembro de 2000), revelam um potenciador do receptor AMPA oralmente activo que aumenta a aprendizagem espacial e desempenho da memória

em ratazanas, e inverte o défice de aprendizagem e memória em ratazanas associado não só com farmacologia mas também com a idade. WO 02/098847 e WO 2006/015827 revelam derivados de sulfonamida que potenciam receptores de glutamato. São necessários novos potenciadores do receptor AMPA para tratar estas desordens neurológicas.

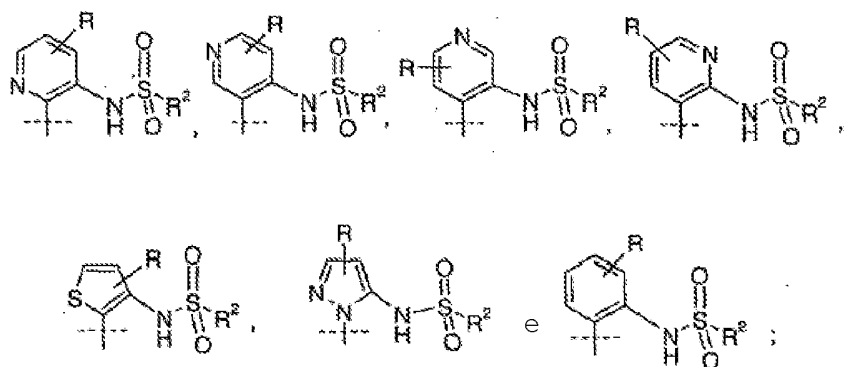
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:



onde:

A é seleccionado do grupo constituído por



R é H, -COOH ou -CH₂COOH;

R¹ é fenilo facultativamente substituído por um primeiro substituinte seleccionado do grupo constituído por

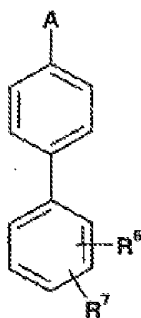
halo, ciano, acilo C_1-C_4 , $-COOH$, $-NHR^3$, alquilo C_1-C_2 substituído por $-NHCH_3$, $-N(SO_2(\text{alquil } C_1-C_3))_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, ciano, hidroxí ou tetrazol-5-ilo, $-OCH_2COOH$, $-SCH_2COOH$, $-C(O)CH_2CH_2COOH$, $-SO_2NH_2$, tetrazol-5-ilo e 1,2,4-triazol-1-ilo; facultativamente ainda substituído com um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por: halo, trifluorometilo, ciano, nitro, alcoxi C_1-C_4 , hidroxí, alquilo C_1-C_4 , (alquil C_1-C_4)tio, $-NHCH_2CN$, $-OCH_2CN$, $-NHSO_2CH(CH_3)_2$ e $-C(O)NHR^4$; facultativamente ainda substituído com um terceiro substituinte seleccionado do grupo constituído por halo e ciano; facultativamente ainda substituído com um quarto substituinte seleccionado do grupo constituído por halo;

R^2 é alquilo C_1-C_4 ou dimetilamino;

R^3 é $-SO_2(\text{alquil } C_1-C_3)$, acilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 ou hidrogénio;

R^4 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 ou $-SO_2(\text{alquil } C_1-C_4)$; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

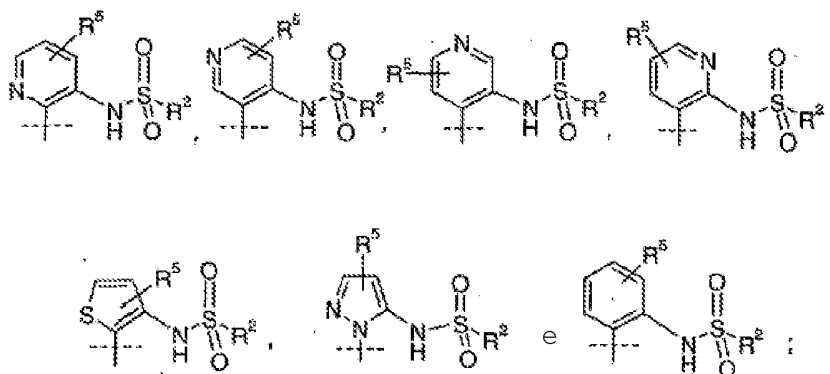
A presente invenção também proporciona intermédios de fórmula II:



II

onde:

A é seleccionado do grupo constituído por



R^2 é alquilo C_1-C_4 ou dimetilamino;

R^5 é H, halo, $-COOR^8$ ou $-CH_2COOR^8$;

R^6 é H, ciano, alcoxi C_1-C_4 , halo, hidroxí, trifluorometilo ou metiltio;

R^7 é $-COOR^9$, $-C(O)CH_2CH_2COOR^9$, $-OCH_2COOR^9$, $-SCH_2COOR^9$ ou alquilo C_1-C_2 substituído por $-COOR^9$;

R^8 e R^9 são cada um independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio e alquilo C_1-C_4 com a condição de que pelo menos um dos R^8 e R^9 é diferente de hidrogénio;

ou um seu sal de adição de base.

A presente invenção proporciona um composto de Fórmula I para uso como produto farmacêutico. A presente invenção diz ainda respeito a um método de potenciação da função receptor de glutamato num paciente, o qual compreende a administração ao referido paciente com necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Em aditamento, a presente invenção diz ainda respeito a um método de tratamento de esquizofrenia, doença de Alzheimer, demência do tipo Alzheimer, enfraquecimento cognitivo suave, doença de Parkinson ou depressão num paciente, o qual compreende a administração ao paciente com necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de esquizofrenia, défices cognitivos associados com esquizofrenia, doença de Alzheimer, demência do tipo Alzheimer, enfraquecimento cognitivo suave, doença de Parkinson ou depressão.

Em aditamento, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o tratamento de esquizofrenia, défices cognitivos associados com esquizofrenia, doença de Alzheimer, demência do tipo Alzheimer, enfraquecimento cognitivo suave, doença de Parkinson ou depressão.

A invenção proporciona ainda composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Adicionalmente, o uso de compostos de Fórmula I em conjunção com antipsicóticos, antidepressivos e drogas úteis no tratamento de desordem cognitiva está contemplado dentro do âmbito e alcance da presente invenção. WO 2005/040110 ensina o uso de compostos que potenciam a função do receptor de glutamato em conjunção com antipsicóticos, antidepressivos e drogas úteis no tratamento de desordem cognitiva.

DESCRIÇÃO DETALHADO DA INVENÇÃO

Conforme aqui usado, o termo "potenciação da função de receptor de glutamato" refere-se a qualquer responsividade de receptores de glutamato, por exemplo receptores AMPA, a glutamato ou um agonista, e inclui, mas sem constituir limitação, a inibição de dessensibilização ou desactivação rápida de receptores AMPA a glutamato.

Uma larga variedade de condições pode ser tratada ou prevenida por compostos de Fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis através da sua acção como potenciadores da função de receptor de glutamato. Tais condições incluem aquelas associadas com hipofunção de glutamato, tais como perturbações psiquiátricas e neurológicas, por exemplo perturbações cognitivas e perturbações neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer; demência do tipo Alzheimer, demências relacionadas com a idade; enfraquecimento da memória induzido pela idade; défices

cognitivos devido a autismo, síndrome de Down e outras desordens do sistema nervoso central com começo na infância, terapia pós-electroconvulsiva de défices cognitivos, perturbações do movimento tais como discinesia tardia, coreia de Huntington, mioclonia, distonia, espasticidade, doença de Parkinson; reversão de estados induzidos por droga (tal como cocaína, anfetaminas, estados induzidos por álcool); depressão; distúrbio por défice de atenção; distúrbio por défice de atenção com hiperactividade; psicoses tais como esquizofrenia; défices cognitivos associados com psicoses tais como esquizofrenia, psicose induzida por droga, acidente vascular cerebral e disfunção sexual. Os compostos de Fórmula I também podem ser úteis para o melhoramento da memória (quer de curto prazo quer de longo prazo) e capacidade de aprendizagem. A presente invenção proporciona o uso de compostos de Fórmula I para o tratamento de cada uma destas condições.

É compreendido por um vulgar perito na técnica que a cognição inclui vários "domínios". Estes domínios incluem memória de curto prazo, memória de longo prazo, memória de trabalho, função executiva e atenção. Conforme aqui usado, o termo "desordem cognitiva" tem o significado de abranger qualquer desordem caracterizada por um défice num ou mais dos domínios cognitivos, incluindo, mas sem constituir limitação, a memória de curto prazo, memória de longo prazo, memória de trabalho, função executiva e atenção. É ainda compreendido que o termo "desordem cognitiva" inclui, mas sem constituir limitação, as

seguintes desordens específicas: declínio cognitivo relacionado com a idade, enfraquecimento cognitivo suave, doença de Alzheimer, demência, demência do tipo Alzheimer, demência de Parkinson, demência de Lewy Body, demência persistente induzida por substância, demência persistente induzida por álcool, enfraquecimento cognitivo induzido por álcool, demência induzida por SIDA, perturbações da aprendizagem, défices cognitivos subsequentes a cirurgia e enxerto de bypass cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, traumatismo da medula espinal, traumatismo craniano, hipoxia perinatal, paragem cardíaca, lesão neuronal hipoglicémica, demência vascular, demência de multienfarte, défices cognitivos associados com esclerose lateral amiotrófica e défices cognitivos associados com esclerose múltipla. O enfraquecimento cognitivo suave foi definido como uma fase prodrómica de demência associada com doença de Alzheimer baseada em apresentação clínica e progressão de pacientes exibindo enfraquecimento cognitivo suave a demência de Alzheimer ao longo do tempo (Morris *et al.*, *Arch. Neurol.*, **58** (2001) 397-405; Petersen *et al.*, *Neurol.*, **56** (1999) 303-308).

A quarta edição do *Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994) proporciona uma ferramenta de diagnóstico para a identificação de muitas das desordens aqui descritas. O perito na técnica reconhecerá que existem nomenclaturas, nosologias e sistemas de classificação alternativas para as desordens aqui

descritas, incluindo aquelas conforme descritas na *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, décima revisão (ICD-10) (Organização Mundial de saúde, Genebra, 1992) e que a terminologia e sistemas de classificação evoluem com o progresso científico médico.

A presente invenção inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos definidos pela Fórmula I. Um composto desta invenção pode possuir um grupo suficientemente ácido e em concordância reage com qualquer uma de numerosas bases orgânicas e inorgânicas para formar um sal farmaceuticamente aceitável. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme aqui usado refere-se a sais dos compostos de Fórmula I que são substancialmente não tóxicos para os organismos vivos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis típicos incluem aqueles sais preparados por reacção dos compostos da presente invenção com uma base orgânica ou inorgânica farmaceuticamente aceitável. Tais sais são conhecidos como sais de adição de base. Tais sais incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em *Journal of Pharmaceutical Science*, **66** (1977) 2-19, os quais são conhecidos do perito na técnica. Os sais de magnésio, dietilamina, hemipiperazina e *terc*-butilamina são preferidos. Os sais de *terc*-butilamina são os mais preferidos.

Alguns dos compostos da presente invenção têm um ou mais centros quirais e podem existir numa variedade de

configurações estereoisoméricas. Como consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção ocorrem na forma de racematos, misturas de enantiómeros e na forma de enantiómeros individuais, bem como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Todos estes racematos, enantiómeros e diastereómeros estão dentro do âmbito e alcance da presente invenção. Os estereómeros e enantiómeros específicos de compostos de Fórmula I podem ser preparados por um perito na técnica utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como os revelados por J. Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., 1981, e E. L. Eliel e S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, 1994, e Pedido de Patente Europeia N° EP-A-838448, publicado em 29 de Abril de 1998. Exemplos de resoluções incluem técnicas de recristalização ou cromatografia quiral.

Conforme aqui usados, os termos "Halo", "Haleto" ou "Hal" referem-se a um átomo de cloro, bromo, iodo ou flúor, a menos que aqui especificado de maneira diferente.

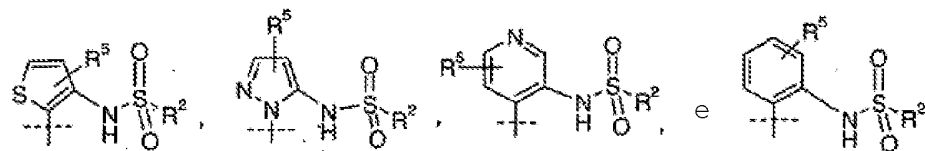
Conforme aqui usado, o termo "alquilo C₁-C₄" refere-se a uma cadeia alifática saturada, monovalente, linear ou ramificada de um a quatro átomos de carbono e inclui, mas sem constituir limitação, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo e *t*-butilo. O termo "alquilo C₁-C₄" inclui dentro da sua definição o termo "alquilo C₁-C₃".

Conforme aqui usado, o termo "alcoxi C₁-C₄" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um a quatro átomos de carbono ligados a um átomo de oxigênio. Os grupos alcoxi C₁-C₄ típicos incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi e semelhantes. O termo "alcoxi C₁-C₄" inclui dentro da sua definição o termo "alcoxi C₁-C₃".

Conforme aqui usado, o termo "acilo C₁-C₄" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um a três átomos de carbono ligados a um grupo carbonilo. Exemplos incluem, mas sem constituir limitação, acetilo, propionilo, butirilo, 2-metilpropionilo e semelhantes. O termo "acilo C₁-C₄" inclui dentro da sua definição o termo "acilo C₁-C₃".

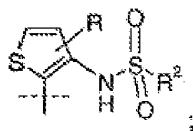
Conforme aqui usado, o termo "alquiltio C₁-C₄" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um a quatro átomos de carbono ligados a um átomo de enxofre. Grupos alquil C₁-C₄ típicos incluem metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, *terc*-butiltio e semelhantes. O termo "alquiltio C₁-C₄" inclui dentro da sua definição o termo "alquiltio C₁-C₃".

Uma forma de realização adicional da presente invenção é a dos compostos de Fórmula I onde A é selecionado do grupo constituído por:



Certas classes de compostos de Fórmula I são potenciadores de AMPA preferidos. Os seguintes parágrafos descrevem tais classes preferidas:

a) A é



b) R é hidrogénio;

c) R¹ é fenilo substituído com um único substituinte;

d) R¹ é fenilo substituído com um único substituinte seleccionado do grupo constituído por ciano, tetrazol-5-ilo, alquilo C₁-C₂ substituído com -COOH ou tetrazol-5-ilo, -SO₂NH₂, -OCH₂COOH e -SCH₂COOH;

e) R¹ é fenilo monossustituído na posição 4 com um substituinte seleccionado do grupo constituído por tetrazol-5-ilo, -OCH₂COOH, -SCH₂COOH e alquilo C₁-C₂ substituído com -COOH, na posição 3 com um substituinte seleccionado do grupo constituído por -SONH₂ e alquilo C₁-C₂ substituído com tetrazol-5-ilo, ou na posição 2 com ciano;

f) R¹ é fenilo substituído com dois substituintes;

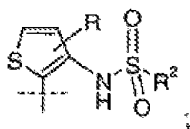
g) R¹ é fenilo substituído com um primeiro substituinte seleccionado do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, hidroxí, halo, ciano, -COOH e -NHSO₂CH(CH₃)₂, e com um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído

por amino, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$, tetrazol-5-ilo, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ substituído com $-\text{COOH}$;

h) R^1 é fenilo substituído na posição 2 com um substituinte seleccionado do grupo constituído por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxí, halo, $-\text{COOH}$ e $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, e ainda substituído na posição 4 com tetrazol-5-ilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$, ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ substituído com $-\text{COOH}$, na posição 5 com amino, $-\text{COOH}$ ou $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, ou na posição 6 com $-\text{COOH}$;

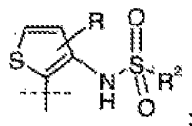
- i) R^1 é 2-ciano-3-fluoro-4-hidroxí-5-fluorofenilo;
- j) R^1 é 2-ciano-4-carboxifenilo;
- k) R^1 é 2-etoxi-4-carboxifenilo;
- l) R^2 é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- m) R^2 é isopropilo;
- n) O composto de Fórmula I é um ácido livre;
- o) O composto de Fórmula I é um sal;
- p) O composto de Fórmula I é um hidrato;
- q) O composto de Fórmula I é um anidrato;
- r) O composto de Fórmula I é o sal hemipiperazina;
- s) O composto de Fórmula I é o sal dietilamina;
- t) O composto de Fórmula I é um sal *terc*-butilamina;

As formas de realização preferidas da invenção incluem todas as combinações dos parágrafos a) a t). Compostos de Fórmula I especialmente preferidos incluem aqueles onde A é

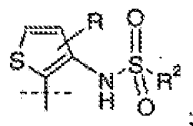


R é hidrogénio; R^1 é conforme descrito no parágrafo h); e

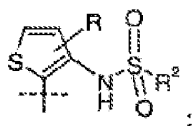
R^2 é alquilo C_1-C_4 . É também preferido quando A é



R é hidrogénio; R^1 é conforme descrito no parágrafo h); e R^2 é isopropilo. É particularmente preferido quando A é



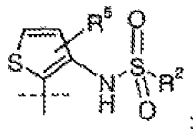
R é hidrogénio; R^1 é fenilo substituído na posição 2 com alcoxi C_1-C_4 ou ciano e na posição 4 com $-COOH$; e R^2 é isopropilo. O mais preferido é quando A é



R é hidrogénio; R^1 é 2-ciano-4-carboxifenilo ou 2-etoxi-4-carboxifenilo; e R^2 é isopropilo.

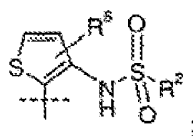
Ainda que todos os intermediários de fórmula II sejam úteis para a preparação de compostos da presente invenção, certas classes são preferidas:

u) A é



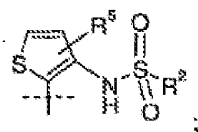
- v) R^2 é alquilo C_1-C_4 ;
- w) R^2 é isopropilo;
- x) R^5 é hidrogénio;
- y) R^6 está na posição 2 do anel fenilo ao qual está ligado;
- z) R^6 está na posição 2 do anel fenilo ao qual está ligado e é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, ciano e alcoxí C_1-C_4 ;
- aa) R^9 é alquilo C_1-C_4 ;

Compostos de Fórmula II especialmente preferidos incluem aqueles onde A é



R^5 é hidrogénio; R^2 é alquilo C_1-C_4 ; R^6 está na posição 2 do anel fenilo ao qual está ligado e é seleccionado do grupo constituído por ciano e alcoxí C_1-C_4 ; R^7 está na posição 4 do anel fenilo ao qual está ligado e é $-COOR^9$, e R^9 é alquilo C_1-C_4 .

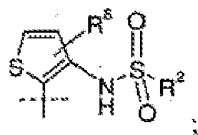
É também preferido quando A é



R^5 é hidrogénio; R^2 é isopropilo; R^6 está na posição 2 do

anel fenilo ao qual está ligado e é seleccionado do grupo constituído por ciano e alcoxi C₁-C₄; R⁷ está na posição 4 do anel fenilo ao qual está ligado e é -COOR⁹, e R⁹ é alquilo C₁-C₄.

O mais preferido é quando A é

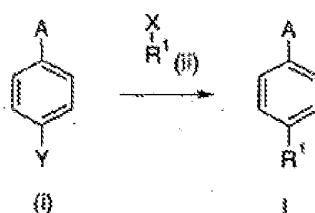


R⁵ é hidrogénio; R² é isopropilo; R⁶ está na posição 2 do anel fenilo ao qual está ligado e é seleccionado do grupo constituído por ciano, metoxi e etoxi; R⁷ está na posição 4 do anel fenilo ao qual está ligado e é -COOR⁹, e R⁹ é metilo ou etilo.

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados por um perito na técnica vulgar seguindo as técnicas e procedimentos reconhecidos na técnica. Mais especificamente, os compostos de Fórmula I podem ser preparados conforme estabelecido nos esquemas, métodos e exemplos estabelecidos abaixo. Os reagentes e materiais de partida estão prontamente disponíveis para um vulgar perito na técnica. Todos os substituintes, a menos que especificado de outra maneira, são conforme previamente definidos.

Os compostos de Fórmula I onde A e R¹ são conforme previamente definidos podem ser preparados conforme ilustrado no seguinte esquema onde (i) é um ácido aril-borónico adequado, aril-trimetilestanilo, ou éster

aril-borónico, e X é bromo, iodo, cloro ou trifluorometano-sulfoxi.

ESQUEMA I

O composto de estrutura (ii) é acoplado a um ácido fenil-borónico adequado, éster fenil-borónico adequado, ou fenil-trimetilestanano (i) adequado, sob condições de reacção de acoplamento de tipo Suzuki ou do tipo Stille bem conhecidas de um vulgar perito na técnica para produzir o composto de Fórmula I. Ver A. Suzuki, *Journal of Organometallic Chemistry*, **576** (1999) 147-168, e Miyaura e Suzuki, *Chemical Reviews*, **95** (1995) 2457-2483, para exemplos de técnicas de acoplamento cruzado e para métodos para a preparação de materiais de partida e reagentes adequados.

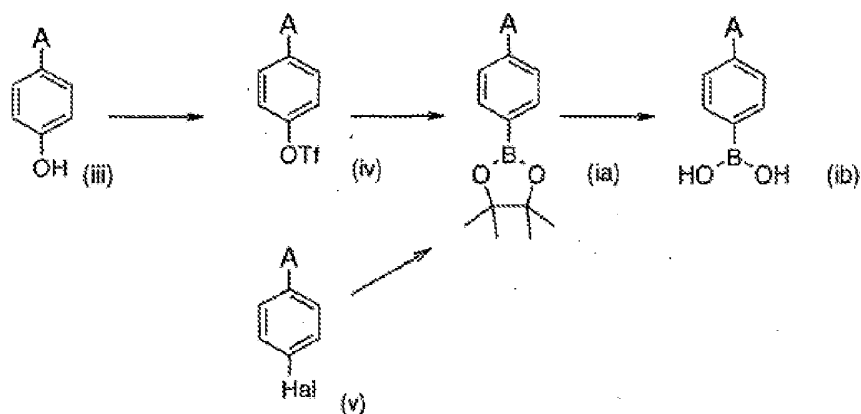
Mais especificamente, o composto de estrutura (ii) é combinado com cerca de 1,0 a 1,5 equivalentes do ácido ou éster fenil-borónico (i) num solvente orgânico adequado ou numa mistura adequada de solventes. Exemplos de solventes orgânicos adequados incluem 1,4-dioxano, dimetoxietano (DME), DMF, benzeno, tolueno, acetona, etanol (EtOH) e semelhantes. Exemplos de misturas de solventes adequados incluem DME/EtOH, THF:água e semelhantes. Um

catalisador adequado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio, diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ ou [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paládio (II) ou negro de paládio e uma base adequada, por exemplo carbonato de sódio, são adicionados à mistura reaccional com agitação.

Alternativamente, o perito na técnica verifica que os compostos de Fórmula I podem também ser preparados por acoplamento de um haleto de arilo adequado com um ácido aril-borónico adequado, éster aril-borónico adequado ou composto aril-trimetilestanilo adequado sob condições de reacção de acoplamento de tipo Suzuki ou do tipo Stille bem conhecidas de um vulgar perito na técnica para produzir o composto de Fórmula I.

Os ácidos e ésteres borónicos necessários podem ser preparados conforme ilustrado no esquema seguinte onde A é conforme previamente definido, e Hal é bromo ou iodo.

ESQUEMA II

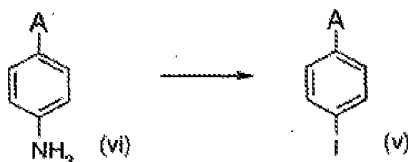


Um fenol apropriadamente substituído (iii) reage com um agente de triflação, tal como anidrido trifílico ou N-feniltrifluorometanossulfonimida, na presença de base, por exemplo DMAP ou hidróxido de sódio num solvente adequado, tal como cloreto de metileno ou tetra-hidrofurano para dar o triflato (iv). O triflato resultante é dissolvido num solvente adequado tal como acetonitrilo ou dimetilsulfóxido e reage na presença de uma base tal como trietilamina ou acetato de potássio, catalisador tal como complexo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), e um borano tal como bis(pinacolato)borano para formar o éster borónico requisitado (ia). Alternativamente, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ e a base acetato de potássio em dimetilformamida podem ser empregues se necessário ou desejado. O éster de ácido borónico também pode ser preparado por reacção do haleto de fenilo (v) num solvente apropriado tal como acetonitrilo ou dimetilsulfóxido e é adicionada uma base tal como trietilamina ou acetato de potássio. Um catalisador tal como complexo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), e um borano tal como bis(pina-

colato)borano são adicionados. O perito na técnica aprecia que o éster borato resultante pode ser hidrolisado sob condições bem conhecidas na técnica, com um ácido tal como ácido clorídrico ou num solvente adequado tal como acetona e na presença de um agente de oxidação tal como periodato de sódio e uma solução de acetato de amónio para produzir o ácido borónico (ib).

Os haletos de fenilo requisitados (v) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema III, em que A é conforme previamente definido.

ESQUEMA III



A anilina (vi) reage com um agente de oxidação adequado, tal como nitrito de isoamilo, num solvente adequado, tal como acetonitrilo, na presença de uma fonte de haleto, tal como diiodometano, para produzir compostos de fórmula (v).

Certos compostos de Fórmula I podem servir como intermediários para outros compostos de Fórmula I via reacções e transformações de grupo funcional familiares dos peritos na técnica. Ver R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishing, Inc., Nova Iorque, 1989.

Por exemplo, um grupo amino reage com um cloreto de sulfonilo adequado na presença de piridina ou base adequada, tal como trietilamina, sob condições bem conhecidas na técnica para produzir a sulfonamida correspondente. Além disso, os substituintes nitro são prontamente convertidos a aminas por reacção do composto contendo nitro com um agente de redução adequado, tal como cloreto de estanho num solvente adequado, por exemplo, etanol. Em aditamento, ésteres carboxílicos de Fórmula II são convertidos a ácidos carboxílicos de Fórmula I sob condições bem conhecidas do perito na técnica, por exemplo por reacção de um éster de Fórmula II num solvente adequado ou mistura de solventes tal como THF, metanol, etanol e semelhantes com água e um ligeiro excesso de base adequada, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes. O ácido carboxílico resultante pode em seguida ser convertido à amida primária sob condições bem conhecidas. Por exemplo, o composto ácido carboxílico de Fórmula I é dissolvido num solvente orgânico adequado, tal como cloreto de metileno ou THF e tratado com cloreto de oxalilo seguido facultativamente por adição de uma quantidade catalítica de DMF com agitação. A mistura reaccional é agitada e concentrada e em seguida dissolvida num solvente orgânico adequado, tal como cloreto de metileno ou THF, e tratada com um ligeiro excesso de uma solução de hidróxido de amónio ou amónia/metanol ou amónia/dioxano com agitação. Os compostos amida primária de Fórmula I podem ser convertidos a compostos tetrazolilo de Fórmula I sob condições padrão. Por exemplo, o composto

amida primária de Fórmula I reage com tetracloreto de silício e azoteto de sódio na presença de um solvente orgânico adequado, tal como acetonitrilo. Alternativamente, os compostos tetrazolilo de Fórmula I são formados por reacção de um composto ciano de Fórmula I com azoteto de sódio e trietilamina num solvente orgânico adequado.

Os exemplos aqui estabelecidos representam sínteses típicas dos compostos da presente invenção. Os reagentes e materiais de partida estão prontamente disponíveis para um perito na técnica vulgar. A nomenclatura para os exemplos é aqui estabelecida com AutoNom 2000 Add-in para MDL® ISIS/Desktop. Conforme aqui usados, os termos listados no quadro seguinte têm os significados correspondentes conforme indicado:

TERMO	SIGNIFICADO
MS (ES)	Espectrometria de massa por electrospray
^1H -NMR ou ^1H -RMN	Espectrometria de ressonância magnética nuclear de protão
J/g	joules por grama
TLC	cromatografia de camada fina
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
R_f	factor de retenção
R_t	tempo de retenção
AcOH	ácido acético
RT	temperatura ambiente
DCM	diclorometano

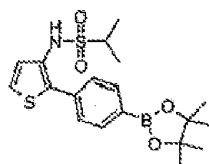
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	metilsulfóxido
LDA	diisopropilamideto de lítio
EtOAc	acetato de etilo
THF	tetra-hidrofurano
iPrOAc	acetato de isopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

(continuação)

TERMO	SIGNIFICADO
Et ₃ N	triethylamina
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
MeOH	metanol
Triflato	grupo funcional -SO ₃ CF ₃
(dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
M.P.	material de partida
SCX	cartucho de permuta iônica forte
Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂	diclorobis(triciclo-hexilfosfina)-paládio(II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0)
EDCI	1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida HCl

PREPARAÇÃO 1

{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico



De uma maneira análoga ao método de J. M. Barker *et al.*, *Synthetic Communications*, **25 (23)** (1995) 3729-3734, refluxar (120 °C) 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (42,8 g; 0,27 mol) com solução aquosa 2 M de hidróxido de sódio (270 mL) durante 30 min. Arrefecer a mistura reac-

cional até 0 °C e acidificar a pH 5,0 (vermelho do Congo) com ácido clorídrico concentrado. Filtrar o precipitado espesso. Secar o sólido e dissolver em acetona (300 mL) e secar a solução resultante (MgSO₄), filtrar e evaporar a 20 °C. Tratar o óleo espesso resultante instantaneamente com di-hidrato do ácido oxálico (26,7 g) em 2-propanol (100 mL) a 38 °C durante 45 min. Deixar a mistura alcançar a temperatura ambiente e diluir com éter dietílico (40 mL). Filtrar o sólido e lavar com éter dietílico. O sólido branco resultante (33,1 g) torna-se lilás pálido na exposição à luz e ar. Dissolver o sal resultante (33,1 g) em água (400 mL) e basificar com hidróxido de amónio concentrado. Extrair a mistura com cloreto de metileno (3×200 mL) e combinar os extractos e secar (MgSO₄), filtrar e evaporar para dar um óleo castanho (15 g; 56%). Dissolver este material (15 g; 0,15 mol) em cloreto de metileno (300 mL) e adicionar Et₃N (42,2 mL; 0,3 mol) a 0 °C. Adicionar uma solução de (Boc)₂O (39,3 g; 0,18 mol) em cloreto de metileno (100 mL) gota a gota a 0 °C e agitar durante a noite à temperatura ambiente. Monitorizar com TLC (hexano/EtOAc 9:1) até completo desaparecimento do material de partida. Extinguir a reacção por adição de água (200 mL). Extrair a mistura com cloreto de metileno (2×200 mL) e combinar os extractos, secar (MgSO₄), filtrar e evaporar. Purificar o cru por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc 9:1) para se obter 20,1 g (67%) de (terc-butoxi)-N-(3-tiofenil)carboxamida na forma de um sólido branco.

De uma maneira análoga a E. Compaigne e P. A. Monroe, *J.A.C.S.*, **76** (1954) 2447-2450, a uma solução em ebulição de (*terc*-butoxi)-N-(3-tiofenil)carboxamida (21,0 g; 0,1 mol) em cloreto de metileno (400 mL) adicionar N-iodossuccinimida (23,7 g; 0,01 mol) em pequenas porções. Regular o banho de aquecimento a 65 °C durante 20 min. Levar a reacção à temperatura ambiente, evaporar o solvente e purificar o cru por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc 9:1) para se obter 30,0 g (88%) de (*terc*-butoxi)-N-(2-iodo-(3-tiofenil)carboxamida na forma de um sólido branco.

Aquecer (*terc*-butoxi)-N-(2-iodo-(3-tiofenil)carboxamida (16,88 g; 0,52 mol), ácido 4-bromofenilborónico (15,65 g; 0,78 mol), Na₂CO₃ (1,01 g; 1,04 mol) e Pd (PPh₃)₄ (5,79 g; 0,052 mol) em 375 mL de mistura anidra e desoxigenada de DME/EtOH 2:1 a 80 °C sob uma atmosfera de azoto durante 24 h. Evaporar os solventes orgânicos antes da adição de água (200 mL). Extrair a mistura com cloreto de metileno (3x150 mL) e combinar as fases orgânicas, secar (MgSO₄ anidro), filtrar e concentrar para fornecer uma mistura crua na forma de um sólido amarelado. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc 49:1) produz 10,8 g (60%) de (*terc*-butoxi)-N-[2-(4-bromofenil)-(3-tiofenil)]carboxamida na forma de um sólido amarelo pálido.

Tratar gota a gota uma solução de (*terc*-butoxi)-N-[2-(4-bromofenil)-(3-tiofenil)]carboxamida (10,8 g;

0,3 mol) em EtOAc (75 mL) a 0 °C com 244 mL (8 mL/mol) de HCl 1 N em EtOAc recentemente preparado e agitar a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Dissolver o precipitado branco com H₂O (100 mL) e neutralizar com uma solução saturada de NaHCO₃. Extrair a mistura com EtOAc (3×100 mL) e combinar os orgânicos, secar e concentrar para dar um sólido ligeiramente colorido. A purificação do material cru por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc 49:1 em seguida 9:1) fornece 5,7 g (74%) de 2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-ilamina na forma de um sólido amarelo pálido.

Adicionar lentamente a uma solução de 2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-ilamina (0,6 g; 2,36 mmol) em diclorometano seco (10 mL) a 0 °C, DBU (1,41 mL; 9,45 mmol) e cloreto de isopropilsulfonilo (0,53 mL; 4,72 mmol) (temperatura sempre < 0 °C). Remover o banho de gelo e agitar a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar NH₄Cl sat° aq° (10 mL) e extrair a solução com EtOAc (2×10 mL). Secar as camadas orgânicas combinadas e concentrar sob vácuo. Purificar o resíduo cru por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc 4:1) para dar 0,8 g (94%) de [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]amida do ácido propano-2-sulfônico.

Desoxigenar por purga com azoto uma mistura de [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]amida do ácido propano-2-sulfônico (1,34 g; 3,72 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,04 g; 4,09 mmol), KOAc (1,21 g; 12,3 mmol) e Pd(dppf)Cl₂

(0,3 g; 0,37 mmol) em DMF seca (20 mL) e aquecer a mistura a 80 °C durante a noite. Adicionar água (20 mL) e extrair a reacção com éter dietílico (3×20 mL). Lavar os orgânicos combinados com água e secar e concentrar para dar um sólido escuro cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/AcOEt 7:1) dá 0,65 g (43%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido.

PREPARAÇÃO 2

(4'-(Ácido borónico)-bifenil-2-il)-amida do ácido propano- -2-sulfónico

Adicionar ácido 4-bromofenil-borónico (5,0 g; 24,82 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,717 g; 0,620 mmol) e Na₂CO₃ 2 M (10 mL) a uma solução de 2-iodoanilina (4,5 g; 20,69 mmol) em tolueno (2 mL):etanol (20 mL), desoxigenar e aquecer a 80 °C sob azoto. Após 4 h, adicionar água e extrair com EtOAc. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" (gel de sílica-EtOAc/hexano 1:12) para produzir 4'-bromo-bifenil-2-ilamina (3,53 g; 69%). MS (m/e): 248 (M+1); 249 (M+2).

Adicionar DBU gota a gota (8,76 mL; 56,92 mmol) a uma solução de 4'-bromo-bifenil-2-ilamina (3,53 g; 14,23 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0 °C, seguido por adição gota a gota de cloreto de isopropilsulfonilo (3,29 mL; 28,46 mmol) e agitar a reacção à temperatura am-

biente durante 24 h. Remover o solvente sob pressão reduzida e purificar o resíduo por sílica eluindo com EtOAc:hexano 1:4 a EtOAc para produzir o composto mencionado em título (4,93 g; 98%). MS (*m/e*): 355 (*M*+1); 353 (*M*-1).

Aquecer a 80 °C uma mistura de (4'-bromo-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico (4,0 g; 11,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,22 g; 12,34 mmol), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropáldio (II) com diclorometano (1:1) (0,276 g; 0,337 mmol) e acetato de potássio (3,32 g; 33,87 mmol) em dimetilsulfóxido seco (25 mL). Após 16 h adicionar água e extrair com EtOAc. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio e evaporar sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo em diclorometano e lavar com uma solução de HCl 0,1 N. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" (gel de sílica-EtOAc/hexano 1:3) para produzir [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico (4,07 g; 90%). MS (*m/e*): 424 (*M*+23); 400 (*M*-1).

Adicionar periodato de sódio (1,12 g; 5,25 mmol) seguido por uma solução de acetato de amônio 1 N (8 mL) a uma suspensão de [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,7 g; 1,75 mmol) em acetona (16 mL)/água (0,8 mL). Agitar a mistura à temperatura ambiente sob azoto durante

20 h. Filtrar o precipitado e evaporar a camada orgânica. Extrair a camada aquosa com diclorometano. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio e evaporar o solvente sob pressão reduzida. Adicionar hexanos e éter *terc*-butílico e metílico ao resíduo até se formar um sólido e filtrar o sólido para produzir o composto mencionado em título 0,37 g; 67%). MS (*m/e*): 337 (M+18); 318 (M-1).

PREPARAÇÃO 3

{4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]- -piridin-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico

Tomar 4-hidroxi-3-nitro-piridina (6,18 g; 44,2 mmol) em cloreto de fosforilo (16 mL) e aquecer até 45 °C. Uma vez a 45 °C, adicionar pentacloreto de fósforo (8,04 g; 38,6 mmol) numa única porção. Agitar a pasta amarela resultante vigorosamente e aquecer em refluxo (banho de óleo a 125 °C) sob uma atmosfera inerte. Após 3 h a 125 °C, a pasta amarela torna-se uma solução amarela límpida. Arrefecer a mistura até à temperatura ambiente, concentrar até um óleo, arrefecer até 0 °C num banho de gelo e tratar com 10 mL de água e 20 mL de diclorometano enquanto se agita vigorosamente. Basificar a camada aquosa com solução saturada de bicarbonato de sódio e extrair com diclorometano (×3). Secar as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para dar 6,98 g de 4-cloro-3-nitro-piridina, a qual cristaliza em repouso (rendimento de 99%).

4-Cloro-3-nitro-piridina (6,9 g; 43,5 mmol), ácido 4-bromofenil-borónico (8,05 g; 40,1 mmol), carbonato de potássio (11,10 g; 80,3 mmol) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (2,31 g; 2,0 mmol) são recebidos em DME (200 mL) e aquecidos em refluxo (100 °C) durante a noite. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite®, a qual é lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado para dar um óleo castanho cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz 4-(4-bromo-fenil)-3-nitro-piridina (8,52 g) na forma de um óleo amarelo (rendimento de 76%).

Agitar 4-(4-bromo-fenil)-3-nitro-piridina (8,52 g; 30,5 mmol) em ácido acético glacial (150 mL) e adicionar limalha de ferro de malha 325 (8,40 g; 150,4 mmol). Aquecer a mistura a 80 °C durante 40 min, momento em que a mistura vira para cinzento. Filtrar a mistura através de Celite® e lavar o sólido com EtOAc. Lavar a camada orgânica com água. Basificar a acamada aquosa até pH 8 com solução de NaOH e extrair com EtOAc (x2). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água, cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir 7,25 g de óleo cru castanho. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz 4-(4-bromo-fenil)-piridin-3-ilamina (4,64 g) na forma de um sólido branco (rendimento de 61%).

Receber 4-(4-bromo-fenil)-piridin-3-ilamina (4,6 g;

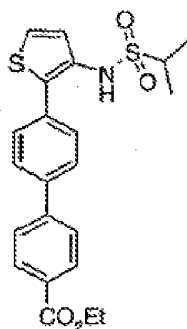
18,5 mmol) em diclorometano anidro (100 mL). Adicionar DBU (11 mL; 73,5 mmol) e agitar a solução a 0 °C durante 3 min sob uma atmosfera inerte. Adicionar cloreto de isopropilsulfonilo gota a gota ao longo de 10 min. Permitir à mistura aquecer até à temperatura ambiente e aquecer em refluxo (40 °C) durante a noite. Extinguir a mistura pela adição de solução saturada de cloreto de amónio. Extrair a camada aquosa com diclorometano (2×). Lavar as camadas orgânicas combinadas com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir 9,1 g de um resíduo cru castanho. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) seguido por purificação reversa produz [4-(4-bromo-fenil)-piridin-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (2,68 g) na forma de um sólido branco (rendimento de 41%).

Receber [4-(4-bromo-fenil)-piridin-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (2,07 g; 5,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,01 g; 7,9 mmol), acetato de potássio 82,3 g; 23,4 mmol) e complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) com diclorometano (1:1) (0,277 g; 0,339 mmol) em DMF anidra (12 mL) e aquecer a 80 °C sob uma atmosfera inerte durante a noite. Adicionar água (4 mL) e filtrar a mistura reaccional através de uma almofada pequena de sílica. Lavar a almofada de sílica com EtOAc. Lavar o filtrado orgânico com HCl 0,05 N, água (4×), secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir 3,8 g de um resíduo cru escuro. A purificação por

cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título (1,85 g) na forma de um sólido bege (rendimento de 79%).

PREPARAÇÃO 4

Éster de etilo do ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)- -tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico



Aquecer num tubo vedado com agitação {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,5 mmol), éster de etilo do ácido 4-iodo-benzóico (0,75 mmol), solução aquosa 2 M de Na₂CO₃ (0,2 mL) e Pd(PPh₃)₄ (0,05 mmol) em 4,0 mL de DME anidro a 100 °C durante 24 h. Evaporar o solvente orgânico antes da adição de água (10 mL). Extrair a mistura com diclorometano (3×20 mL) e secar as fases orgânicas combinadas (Na₂SO₄) e concentrar para fornecer uma mistura crua. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 5**5-(4-Bromo-benzil)-2H-tetrazole**

Agitar uma mistura de SiCl_4 (1,7 g; 2 eq) e NaN_3 (1,95 g; 30 mmol; 6 eq) em 50 mL de acetonitrilo durante 2 horas. Adicionar 1,07 g de 2-(4-bromofenil)acetamida (5 mmol; 1 eq) e aquecer a 85 °C durante 5 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente e separar por filtração o sólido, lavar o sólido com EtOAc. Lavar a camada de éster com água, cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre MgSO_4 e evaporar o solvente para produzir 900 mg do composto mencionado em título (80%). MS (*m/e*): 237,0.

PREPARAÇÃO 6**3-(4-Bromo-benzil)-N-metil-propionamida**

Adicionar cloreto de oxalilo (1,75 mL; 2,54 g; 4 eq) a uma solução de ácido 3-(4-bromo-fenil)-propiónico em cloreto de metileno (100 mL), que contém 0,1 mL de DMF a 0 °C e permitir à mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitar 1 hora. Evaporar o solvente e dissolvê-lo em 10 mL de THF. Adicionar metade da solução de THF a 20 mL de metilamina (2 M) a agitar durante outra hora. Adicionar água à solução para dissolver o sólido e lavar a camada orgânica com HCl 2 N, água e cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre MgSO_4 . Evaporar o solvente para produzir o composto mencionado em título (500 mg; 41%). MS: 246,0.

PREPARAÇÃO 7**Éster de 4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilo do ácido trifluoro-
metanossulfônico**

Adicionar piridina (0,74 g; 9,3 mmol; 3 eq) a uma solução de 4-[1,2,4]triazol-1-il-fenol (500 mg; 3,1 mmol; 1 eq) a -78 °C e agitar durante 15 minutos. Adicionar lentamente anidrido triflico (1,05 g; 3,7 mmol; 1,2 eq). Permitir à mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitar durante 3 horas. Verter a mistura em 20 mL de HCl 1 N (frio). Lavar a camada orgânica com água (2x10 mL), bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar e evaporar para dar 860 mg (95%) do composto mencionado em título. MS: 294,0.

PREPARAÇÃO 8**Éster de metilo do ácido 4-metilsulfanil-2-
-trifluorometanossulfoniloxi-benzóico**

Combinar éster de metilo do ácido 2-hidroxil-4-metilsulfanil-benzóico (5,072 g; 30,31 mmol) gota a gota ao longo de vários minutos. Após 4 horas, diluir a mistura com CH₂Cl₂ e lavar com HCl 1 N, H₂O e secar sobre Na₂SO₄, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir éster de metilo do ácido 4-metilsulfanil-2-trifluorometanossulfoniloxi-benzóico (7,775 g; 92%). MS (m/e): 330,8 (M+1).

PREPARAÇÃO 9**(4'-Bromo-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico**

Combinar ácido 4-bromofenilborônico (6,064 g; 30,195 mmol), 2-iodofenilamina (5,532 g; 25,257 mmol), tolueno, Na₂CO₂ 2 N (13 mL; 26 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,849 g) e aquecer a 80 °C. Após 4 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e agitar durante 16 horas. Diluir a reacção com EtOAc e extrair a camada de água com EtOAc. Combinar as camadas orgânicas e lavar com H₂O e secar sobre Na₂SO₄, filtrar e concentrar sob pressão reduzida. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" (gel de sílica), eluindo primeiro com hexano e aumentando até EtOAc 10%/hexano para produzir 4'-bromo-bifenil-2-ilamina (4,008 g; 64%). LCMS: 247.

Adicionar 4'-bromo-bifenil-2-ilamina (1,038 g; 4,183 mmol) a CH₂Cl₂ e arrefecer até 0 °C. Adicionar primeiro DBU (2,6 mL; 17,038 mmol), em seguida cloreto de isopropilsulfonilo (0,95 mL; 8,206 mmol) gota a gota ao balão e aquecer o balão até à temperatura ambiente. Após 18 horas, monitorizar a reacção. Se o material de partida estiver ainda presente, adicionar DBU (1 mL), em seguida cloreto de isopropilsulfonilo (0,4 mL) e em seguida agitar durante mais 2 horas. Purificar o produto resultante usando cromatografia "flash" (gel de sílica-EtOAc 25%/hexano) para produzir a (4'-bromo-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico (1,116 g; 75%). MS (m/e): 351,9 (M-1).

PREPARAÇÃO 10**Éster de *terc*-butilo do ácido 5-(4-bromo-bifenil)-pirazole-1-carboxílico**

Agitar uma mistura de 5-(4-bromo-fenil)-pirazole (577 mg; 2,6 mmol; 1 eq), dicarbonato de di-*terc*-butilo (737 mg; 3,38 mmol) e dimetilaminopiridina (32 mg; 0,25 mmol) em 16 mL de acetonitrilo durante a noite. Adicionar 200 mL de éter dietílico e 50 mL de água. Lavar a camada orgânica com água, cloreto de sódio aquoso saturado e evaporar o solvente para produzir o composto mencionado em título (800 mg; 95%).

PREPARAÇÃO 11**(4-Bromo-fenoxi)-acetonitrilo**

Misturar 4-bromofenol (1,4 mmol) em acetonitrilo (5 mL) e água (2 mL), adicionar K₂CO₃ (3 mmol) e bromoacetonitrilo (1,5 mmol) à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. Aquecer a mistura até 80 °C durante 16 h. Analisar por LC/MS o produto final. Evaporar o solvente e adicionar água. Extrair o produto com DCM (3×) e combinar e evaporar as fases orgânicas para produzir o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 12**2-Bromo-5-(cianometil-amino)-benzonitrilo**

Misturar 5-amino-2-bromobenzonitrilo (0,76 mmol) em THF anidro (3 mL), N,N-diisopropiletilamina (0,92 mmol)

e bromoacetoneitrilo (1,0 mmol) à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. Aquecer a mistura a 100 °C durante 16 h num tubo vedado. Arrefecer num banho de gelo, filtrar o precipitado e evaporar o filtrado até à secura para produzir um resíduo cru. Purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica-CHCl₃/etanol/NH₄OH 9:1:0,1) para produzir o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 13

Éster de metilo do ácido 4-bromo-3-(propano-2-sulfonilamino)-benzóico

Adicionar Na₂SO₄ (8,5 mmol) a uma solução de éster de metilo do ácido 4-bromo-3-nitro-benzóico (1,2 mmol) em EtOH (40 mL). Aquecer a reacção até 70 °C durante 30 min e em seguida à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar uma solução saturada de NaHCO₃ (pH=11-12) e extrair com EtOAc (2x50 mL). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar e evaporar até à secura para produzir o éster de metilo do ácido 4-bromo-3-amino-benzóico.

Adicionar DBU gota a gota (0,5 mmol) a uma suspensão da amina previamente preparada (0,1 mmol) em diclorometano (15 mL) a 0 °C, seguido por adição gota a gota de cloreto de isopropilsulfonilo (0,2 mmol) e agitar a reacção à temperatura ambiente durante 24 h. Remover o solvente sob pressão reduzida. Purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc). Concentrar as fracções desejadas para produzir o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 14**Éster de metilo do ácido 4-bromo-3-(metanossulfonilamino)-
-benzóico**

Adicionar Na_2SO_4 (0,12 mmol) a uma suspensão de éster de metilo do ácido 4-bromo-3-amino-benzóico (0,1 mmol) e Et_3N (0,1 mmol) em diclorometano a 0 °C. Agitar 4 h à temperatura ambiente. Adicionar uma solução saturada de NaCl (15 mL) e extrair com diclorometano (2x50 mL). Secar sobre Na_2SO_4 , filtrar e evaporar até à secura. Purificar o resíduo utilizando cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) para produzir o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 15**Éster de metilo do ácido 4'-iodo-5-trifluorometil-bifenil-
-2-carboxílico**

Aquecer uma solução de éster de metilo do ácido 5-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (1,0 mmol), acetonitrilo e diiodometano (3,5 mmol) até 35 °C com agitação sob azoto. Uma vez alcançados os 35 °C, adicionar i-amilnitrilo (2,5 mmol) lentamente de modo a evitar uma grande exotermia. Aquecer a reacção a 67-70 °C durante 2 horas. Remover a fonte de calor e concentrar a reacção em vácuo. Purificar via cromatografia radial eluindo com EtOAc/diclorometano/hexanos para produzir o produto final (52%). MS (m/e): 408,0 ($M+1$).

PREPARAÇÃO 16**Éster de metilo do ácido 3-cloro-
-trifluorometanossulfoniloxi-benzóico**

Adicionar gota a gota anidrido triflico (6,7 mL; 39,8 mmol) a uma solução de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (5,42 g; 29,0 mmol), DMAP (490 mg; 4,0 mmol) e trietilamina (5,6 mL; 40,1 mmol) em diclorometano anidro (200 mL). Agitar a mistura à temperatura ambiente durante a noite sob uma atmosfera de azoto. Extinguir a mistura por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Separar a camada orgânica e extrair a camada aquosa com diclorometano (x3). Lavar as camadas orgânicas combinadas com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir um óleo castanho cru. Receber este óleo cru em hexano e lavar a camada orgânica com água (x3), secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 17**Éster de etilo do ácido 4-etoxi-3-iodo-benzóico**

A uma solução de fenol em AcOH (200 mL) a 65 °C, adicionar uma solução de ICl em AcOH (500 mL) gota a gota. Quando a adição estiver completa, agitar a mistura a 65 °C durante 6 horas. Após arrefecimento, verter a mistura em gelo/água, filtrar e lavar com água. Dissolver o sólido obtido em CH₂Cl₂, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o produto cru por cromatografia "flash"

(gel de sílica-CH₂Cl₂) para se obterem 131,3 g de éster de etilo do ácido 4-hidroxi-3-iodo-benzóico (rendimento de 74%).

Ao éster resultante (3,10 g; 10,61 mmol) e carbonato de potássio (2,87 g; 20,75 mmol) em 40 mL de acetonitrilo, adicionar iodoetano (1,3 mL; 16,25 mmol) à temperatura ambiente enquanto se agita vigorosamente. Aquecer a suspensão branca resultante em refluxo durante 1,5 h. Evaporar o acetonitrilo e substituir por EtOAc. Lavar a camada orgânica primeiro com água, em seguida com cloreto de sódio aquoso saturado. Secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo.

PREPARAÇÃO 18

Éster de etilo do ácido 3-hidroxi-4-iodo-benzóico

Dissolver ácido 3-hidroxi-4-iodobenzóico (2,02 g; 7,65 mmol) em etanol saturado com gás HCl (50 mL). Aquecer a solução em refluxo durante a noite. Evaporar o etanol para produzir o composto mencionado em título (rendimento de 97%).

PREPARAÇÃO 19

5-Bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benzeno

Adicionar iodometano (2,0 mL; 32,1 mmol) gota a gota a uma suspensão de 4-bromo-2,6-difluorofenol (5,90 g; 28,2 mmol) e carbonato de potássio (4,40 g; 31,8 mmol) em acetona (50 mL) à temperatura ambiente enquanto se agita

vigorosamente. Aquecer a mistura em refluxo durante a noite. Evaporar a acetona e adicionar diclorometano. Filtrar através de sílica eluindo o produto com diclorometano/EtOAc. Concentrar para produzir o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 20

6-Bromo-2,4-difluoro-2-metoxi-benzaldeído

Adicionar *n*-butil-lítio 1,6 N (22 mL; 35,2 mmol) a diisopropilamina (4,8 mL; 34,2 mmol) em THF anidro (7 mL) a 0 °C. Agitar a solução amarela resultante durante 30 min a 0 °C. Adicionar esta solução de LDA gota a gota via cânula a uma solução de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benzeno (5,83 g; 26,17 mmol) em THF anidro (40 mL) a -78 °C ao longo de 40 min. Agitar a solução amarela brilhante resultante durante 50 min a -78 °C. Adicionar DMF anidra (2,7 mL; 34,8 mmol) e agitar a mistura durante 1,5 h a -78 °C. Extinguir a mistura com ácido sulfúrico diluído e extrair o produto com EtOAc (×3). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água (×3), cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar e concentrar para produzir o produto cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 21

6-Bromo-2,4-difluoro-3-metoxi-benzonitrilo

Adicionar hidrocloreto de hidroxilamina (608 mg;

8,8 mmol) a uma solução de 6-bromo-2,4-difluoro-3-metoxi-benzaldeído (2,0 g; 7,96 mmol) em DMF anidra (4 mL). Aquecer a mistura a 150 °C durante 2 h. Adicionar água à mistura arrefecida e extrair o produto com EtOAc (x2). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água (x3), cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar e concentrar. Dissolver o concentrado em THF anidro e adicionar 3 equivalentes do reagente de Burgess (hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoyl)-triethylamônio, sal inerte). Aquecer a mistura em refluxo sob uma atmosfera de azoto durante a noite. Concentrar para produzir um resíduo cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título.

PREPARAÇÃO 22

Éster de metilo do ácido 3-bromo-4-ciano-benzóico

Dissolver éster de metilo do ácido 4-bromo-3-nitro-benzóico (4,25 g; 16,3 mmol) em etanol (100 mL) e água (30 mL). Adicionar ditionito de sódio (15 g; 75 mmol) numa única porção e aquecer a mistura em refluxo durante 4 h. Evaporar o etanol e adicionar água. Basificar a camada aquosa com solução 10% em carbonato de sódio. Extrair o produto com EtOAc (x2). Secar as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir o éster de metilo do ácido 3-amino-4-bromo-benzóico (51%).

Adicionar cianeto de zinco (1,5 g; 12,77 mmol), tetraquis-paládio (675 mg; 0,584 mmol), o éster de metilo do ácido 3-amino-4-bromo-benzóico (1,328 g; 5,77 mmol) em DMF anidra (3 mL). Purgar com azoto durante poucos minutos e manter sob uma atmosfera de azoto enquanto se aquece a 120 °C durante a noite. Arrefecer a mistura até à temperatura ambiente e adicionar água. Extrair o produto com EtOAc (x2). Lavar as camadas orgânicas combinadas com solução 2 N de hidróxido de amónio (x2), água (x2), cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir o produto cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o éster de metilo do ácido 3-amino-4-ciano-benzóico (94%).

Adicionar éster de metilo do ácido 3-amino-4-ciano-benzóico (1,1 g; 6,24 mmol) a uma solução agitada de nitrito de sódio (511 mg; 7,4 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (5 mL) e ácido acético glacial (5 mL) a 40 °C. Após 30 min a 40 °C, verter a solução laranja resultante numa solução fria de brometo de cobre (1,42 g; 9,89 mmol) em ácido bromídrico 48% (5 mL). Quando a evolução de azoto tiver acabado, aquecer a mistura a 90 °C durante 30 min. Arrefecer até à temperatura ambiente e verter a mistura em gelo moído. Separar por filtração o sólido escuro resultante, lavar com água. Receber este sólido em clorofórmio e filtrar o sólido inorgânico. Concentrar o filtrado para produzir um resíduo amarelo cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título (56%).

PREPARAÇÃO 23**Éster de 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo do ácido 2,2-dimetil-propiónico**

Adicionar trietilamina (10,0 mL; 71,7 mmol) a 4-bromo-2,6-difluorofenol (9,92 g; 47,4 mmol) em diclorometano anidro (100 mL) a 0 °C com agitação sob uma atmosfera inerte. Adicionar cloreto de pivaloílo (8 mL; 64,9 mmol) gota a gota ao longo de 10 min. Permitir à solução aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar água e extrair a camada aquosa com diclorometano (x2). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água (x2), cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para produzir 15,5 g de um óleo cru límpido. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/éter dietílico) produz o composto mencionado em título (13,1 g) na forma de um óleo límpido (rendimento de 94%).

PREPARAÇÃO 24**Éster de 4-bromo-2,6-difluoro-3-flormil-fenilo do ácido 2,2-dimetil-propiónico**

Adicionar *n*-butil-lítio 1,6 N (23 mL; 36,8 mmol) a diisopropilamina (5,0 mL; 35,6 mmol) em THF anidro (7 mL) a 0 °C. Agitar a solução amarela resultante durante 30 min a 0 °C. Adicionar esta solução LDA gota a gota via cânula a uma solução de éster de 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo do ácido 2,2-dimetil-propiónico (8,01 g; 27,33 mmol) em THF

anidro (40 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ao longo de 40 min. Agitar a solução amarela brilhante resultante durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionar DMF anidra (2,8 mL; 35,0 mmol) a agitar a mistura durante 1,5 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Extinguir a mistura com ácido sulfúrico diluído e extrair o produto com EtOAc ($\times 3$). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água ($\times 3$), cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar e concentrar para produzir produto cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz 8,35 g do composto mencionado em título (rendimento de 95%).

PREPARAÇÃO 25

Éster de 4-bromo-3-ciano-2,6-difluoro-fenilo do ácido 2,2-dimetil-propiónico

Adicionar hidrocloreto de hidroxilamina (2,33 g; 33,6 mmol) e iodeto de sódio (2,09 g; 13,96 mmol) a uma solução de éster de 4-bromo-2,6-difluoro-3-flormil-fenilo do ácido 2,2-dimetil-propiónico (8,34 g; 25,97 mmol) em acetonitrilo (100 mL). Aquecer a mistura em refluxo ($100\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 3 h. A TLC (hexano:acetato de etilo 4:1) mostra conversão incompleta. Arrefecer a mistura até $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionar mais hidrocloreto de hidroxilamina (2,24 g; 33,0 mmol). Aquecer a mistura a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h.

Extinguir a mistura com Na_2SO_3 aquoso 5% e agitar durante 5 min até a cor vermelha-castanha ter desaparecido. Extrair o produto com acetato de etilo ($\times 2$). Lavar as

camadas orgânicas combinadas com água (x3), cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar e concentrar. Dissolver o concentrado em THF anidro e adicionar 1,7 equivalentes do reagente de Burgess [hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamônio, sal interno] (10,0 g; 41,96). Aquecer a mistura em refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 4 h. Concentrar para produzir um resíduo cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz 5,87 g do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (rendimento de 75%).

PREPARAÇÃO 26

[2-(4-Bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico

Adicionar DBU (5,14 mL; 33,69 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (2,612 g; 8,42 mmol) em diclorometano (25 mL) a 0 °C. Agitar durante 15 min a 0 °C e em seguida adicionar cloreto de isopropilsulfonilo (1,94 mL; 16,84 mmol). Imergir a mistura num banho de óleo pré-aquecido (50 °C). Após agitação durante 5 min, adicionar mais cloreto de isopropilsulfonilo (0,97 mL; 8,42 mmol). Agitar durante a noite a 50 °C. Adicionar HCl 1,0 M (aq) até pH 5, lavar com água (2x50 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Adsorver o composto sobre gel de sílica e sujeitar a cromatografia em coluna "flash" sobre gel de sílica (EtOAc 15-30%/n-hexano) para produzir

éster de etilo do ácido 1-(4-bromo-fenil)-5-(propano-2-sulfonil-amino)-1H-pirazole-4-carboxílico (2,55 g; 73%).

Dissolver éster de etilo do ácido 1-(4-bromo-fenil)-5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazole-4-carboxílico (2,549 g; 6,12 mmol) em etanol (10 mL) (desnaturado com metanol) e em seguida adicionar uma solução aquosa de hidróxido de sódio (12,5 mL; 2,0 M). Imergir a mistura resultante num banho de óleo pré-aquecido (65 °C) e agitar durante a noite. Após completamento, concentrar até remover etanol/metanol, lavar a mistura aquosa resultante com diclorometano e concentrar para remover qualquer traço de diclorometano. Arrefecer a mistura aquosa até 0 °C, adicionar HCl 1,0 M até pH 4 ser alcançado (precipitação extensiva de ácido pode ser observada) e agitar durante 15 min. Filtrar a mistura sob pressão reduzida. Deixar a pressão reduzida arrefecer o filtrado, e filtrar uma segunda colheita de produto. Combinar as duas colheitas para produzir o ácido 1-(4-bromo-fenil)-5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazole-4-carboxílico (2,031 g; 85%).

Dissolver ácido 1-(4-bromo-fenil)-5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazole-4-carboxílico (1,952 g; 5,03 mmol) em quinolina (2,97 mL) num tubo vedado. Adicionar cobre (0,16 g; 2,51 mmol) e imergir num banho de óleo pré-aquecido (180 °C) e agitar durante 15 min. Arrefecer até à temperatura ambiente e remover o solvente sob pressão reduzida. Diluir com diclorometano, lavar com HCl 1,0 M (2x50 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar para produzir um resíduo. Sujeitar a

cromatografia em coluna "flash" sobre gel de sílica (EtOAc 15-55%/n-hexano) para produzir o composto mencionado em título (1,323 g; 76%).

EXEMPLO 1

(2-Bifenil-4-il-tiofen-3-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico

Aquecer num tubo vedado com agitação [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,5 mmol), ácido fenil-borônico (0,75 mmol), solução aquosa de Na₂CO₃ 2 M (0,2 mL) e Pd(PPh₃)₄ (0,05 mmol) em 4,0 mL de uma mistura DME/EtOH 2:1 anidra e desoxigenada a 80 °C durante 24 h. Filtrar a mistura através de uma pequena almofada de sílica e eluir com EtOAc. Evaporar o filtrado. Purificar o produto por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) para se obter o composto mencionado em título. MS (ES⁻): 356 (M-1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES ⁻)
2	[2-(4'-Amino-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	371 (M-1)
3	[2-(2'-Ciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	381 (M-1)
4	N-{4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-3-il}-acetamida	413 (M-1)
5	[2-(3'-Metanossulfonil-amino-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	449 (M-1)

(continuação)

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
6	N-[2-(Propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenil-3"-il]-acetamida	407 (M-1)
7	[3"-(Propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenil-2-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	443 (M-1)
8	N-{2-Ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-[bifenil-4-il]}-acetamida	438 (M-1)
9	[2-(2'-Ciano-4'-hidrox-i-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	397 (M-1)
10	{2-[2'-Ciano-4'-(ciano-metil-amino)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico	435 (M-1)
11	[2-(3',5'-Difluoro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	408 (M-1)
12	N-{2-Ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-piridin-4-il]-bifenil-4-il}-acetamida	433 (M-1)
13	[4-(2'-Ciano-bifenil-4-il)-piridin-3-il]-amida	376 (M-1)
14	[2-(2'-Ciano-3',5'-difluoro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico	433 (M-1)

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no Exemplo 1. Extrair o composto resultante em acetato de etilo, lavar a camada orgânica com água três vezes, secar sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar para se obter o composto mencionado em título.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
15	(2-(4'-Acetil-2'-ciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico	423 (M-1)
16	2-{4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-acetamida	436 (M-1)

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido na Preparação 4.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
17	Amida do ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-3-sulfónico (PdCl ₂ dppf)	MS (ES+, m/e): 437 (M+1)
18	Amida do ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-sulfónico (PdCl ₂ dppf)	MS (ES+, m/e): 437 (M+1)
19	[2-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	374 (M-1)
20	[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	398 (M-1)
21	[2-(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	392 (M-1)
22	N-{2-Fluoro-4'-[3-(propano-2-sulfonil-amino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-acetamida	431 (M-1)
23	[2-(2'-Ciano-4'-fluoro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	399 (M-1)
24	[2-(2',4'-Diciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	406 (M-1)
25	[2-(2'-Ciano-4'-nitro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	426 (M-1)
26	[2-(4'-Amino-2'-ciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	398 (M-1)
27	[2-(3'-Cianometil-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	395 (M-1)

EXEMPLO 28

{2-[4'-(2-Hidroxi-etil)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il} amida do ácido propano-2-sulfónico

Misturar {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]diox-

borolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,10 g), 0,1 equiv. de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 2 equiv. de solução aquosa de carbonato de sódio 2 M em DME (2 mL) e EtOH (1 mL) e aquecer até 90-95 °C. Após aquecimento durante dois min, adicionar 2-(4-bromo-fenil)-etanol (1,3 equiv) e agitar àquela temperatura durante 1,5 h. Evaporar solventes sobre Celite® e purificar por cartuchos Strata® de gel de sílica eluindo com gradiente de hexanos-EtOAc para dar 0,041 g do composto mencionado em título. MS (ES+) (*m/z*): 402 (M+1).

EXEMPLO 29

Ácido 6-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico

Aquecer a mistura de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico (662 mg; 1,65 mmol), éster de metilo do ácido 2-bromo-3-nitro-benzóico (390 mg; 1,5 mmol), Na₂CO₃ (2 M; 2,2 mL; 4,5 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (260 mg; 0,26 mmol) e 15 mL de 1,4-dioxano sob N₂ a 80 °C durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluir com éter dietílico (200 mL). Lavar com água, cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre MgSO₄. Remover o solvente e purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) para proporcionar o éster de metilo do ácido 6-nitro-4'-[3-propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico (250 mg). MS (*m/e*): 478,7 (M+1).

Adicionar $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (470 mg; 2,8 mmol) a uma solução de éster de metilo do ácido 6-nitro-4'-[3-propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico (250 mg; 0,54 mmol) em EtOH (5 mL). Aquecer a reação a 80 °C durante 3 horas. Adicionar 100 mL de EtOAc e lavar com uma solução saturada de NaHCO_3 , água e cloreto de sódio aquoso saturado (50 mL). Secar sobre Na_2SO_4 , filtrar e evaporar até à secura para produzir o éster de metilo do ácido 6-amino-4'-[3-propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico (208 mg). MS (*m/e*): 429,1 (M-1).

Adicionar 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) gota a gota (0,51 mL; 3,6 mmol) a uma suspensão de éster de metilo do ácido 6-amino-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico (208 mg; 0,48 mmol) em diclorometano (9 mL) a 0 °C, seguido por adição gota a gota de cloreto de isopropilsulfonilo (0,21 mL; 0,9 mmol) e agitar a reação à temperatura ambiente durante a noite. Remover o solvente sob pressão reduzida. Purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc). Concentrar as fracções desejadas para proporcionar o éster de metilo do ácido 6-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico (50 mg). MS (*m/e*): 535,1 (M-1).

Aquecer a mistura de éster de metilo do ácido 6-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico (46 mg; 0,08 mmol) e LiOH (30 mg; 1,25 mmol) em 3 mL

de THF/metanol/água (3/2/1, v/v/v) a 60 °C durante 3 h. Remover o solvente e dissolver em água (35 mL). Lavar com cloreto de metileno (2x20 mL). Neutralizar a solução aquosa até um pH entre 2 e 3. Purificação adicional com cromatografia "flash" produz o composto mencionado em título. MS (*m/e*): 521,1 (M-1).

EXEMPLO 30

{2-[4'-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}- -amida do ácido propano-2-sulfônico

Desoxigenar e aquecer uma mistura de éster {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico (95 mg; 0,24 mmol; 1,2 eq), octa-hidrato de hidróxido de bário (189 mg; 0,6 mmol; 3 eq) e Pd(dffp) (29 mg; 0,04 mmol; 0,2 eq) em 2 mL de mistura de DMF e água (4/1 v/v) a 80 °C durante a noite. Arrefecer a mistura até à temperatura ambiente e diluir com 30 mL de EtOAc. Lavar com água (3x10 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado, secar e remover o solvente. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-CH₂Cl₂:MeOH (1/50, v/v)) produz o composto mencionado em título (50 mg; 53%). MS (*m/e*): 441,1 (M+1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira substancialmente análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima:

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
31	Ácido {4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-acético	441 (M-1)
32	2-{4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-acetamida	413,2 (M-1)
33	Ácido 3-{4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-propiónico	428,1 (M-1)
34	[2-(4'-[1,2,4]Triazol-1-il-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico	425,0 (M-1)

EXEMPLO 35**Ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-iloxi}-acético**

Aquecer uma solução de ácido (4-iodo-fenoxi)-acético ou ácido (4-bromo-fenoxi)-acético (0,25 mmol), {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico (122 mg; 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg; 0,05 mmol) e hidróxido de bário (158 mg; 0,50 mmol) em DMF-H₂O (v/v 4:1; 2,5 mL) a 80 °C sob uma atmosfera de azoto durante 20 h. Verter em H₂O (50 mL) e diclorometano (50 mL), em seguida extrair com H₂O (4×50 mL) e secar as fases orgânicas combinadas (MgSO₄). Concentrar até dar uma mistura crua na forma de um sólido amarelado. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (rendimento de 65-80%). MS (ES-): 430,1 (M-1).

Preparar o seguinte composto de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
36	Ácido {4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]- bifenil-4-il-sulfanil}-acético	446,1 (M-1)

Exemplo 37**Ácido 2-cloro-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-
-bifenil-4-carboxílico**

Aquecer num tubo vedado com agitação {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,5 mmol), ácido 3-cloro-4-trifluorometanossulfonilo-benzóico (0,75 mmol), solução aquosa 2 M de Na₂CO₃ (0,2 mL) e Pd(PPh₃)₄ (0,05 mmol) em 4,0 mL de uma mistura de DME:etanol (2:1) a 80 °C durante 24 h. Filtrar a mistura através de uma pequena almofada de sílica e eluir com EtOAc. Evaporar o filtrado e purificar o composto resultante por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc).

Adicionar NaOH 2 M (1 mL) ao éster resultante (0,128 mmol) em etanol (1 mL) e agitar durante 24 h. Adicionar HCl 6 N até o pH ser aproximadamente 1 e precipita um sólido branco. Filtrar o sólido para se produzir o composto mencionado em título. MS (ES-): 435 (M-1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
38	Ácido 4-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonil-amino)-tiofen-2-il]-bifenil-2-carboxílico	425 (M-1)
39	Ácido 2-metoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-acético	444 (M-1)
40	Ácido 6-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-3-carboxílico	435 (M-1)
41	Ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-3-carboxílico	400 (M-1)
42	Ácido (2-fluoro-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-acético	432 (M-1)
43	Ácido 2"-(propano-2-sulfonilamino)-5-trifluorometil-[1,1';4',1"]terfenil-2-carboxílico	MS (m/e): 481,2 (M+17); 462,2 (M-1)
44	Ácido 2"-cloro-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-4"-carboxílico	428 (M-1)
45	Ácido 2"-ciano-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-4"-carboxílico	419 (M-1)
46	Ácido 2"-metoxi-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-4"-carboxílico	424 (M-1)
47	Ácido 2"-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';-4',1"]terfenil-4"-carboxílico	394 (M-1)
48	Ácido 6"-etoxi-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-3"-carboxílico	438 (M-1)
49	Ácido 6"-ciano-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-3"-carboxílico	419 (M-1)
50	Ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-3"-carboxílico	394 (M-1)
51	Ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-piridin-4-il]-bifenil-4-carboxílico	420
52	Ácido 2-metoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	430 (M-1)

EXEMPLO 53**Ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico**

Adicionar NaOH 2 M (1 mL) a uma suspensão de éster de etilo do ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico (0,128 mmol) em etanol (1 mL) e agitar durante 24 h. Adicionar HCl 6 N até o pH ser aproximadamente 1 e precipita um sólido branco. Filtrar o sólido para se produzir o composto mencionado em título. MS (ES-): 400 (M-1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
54	Ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	521 (M-1)

EXEMPLO 55**[2-(5'-Amino-2'-ciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico**

Preparar [2-(2'-ciano-5'-nitro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido na Preparação 4. Adicionar SnCl₂·2H₂O (642 mg; 3,40 mmol) a uma solução de [2-(2'-ciano-5'-nitro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (279 mg; 0,654 mmol) em etanol

(6,54 mL). Aquecer a mistura a 90 °C durante 3 h. Arrefecer até à temperatura ambiente. Concentrar para remover o solvente em vácuo. Diluir com diclorometano e adicionar solução aquosa de bicarbonato de sódio para ajustar o pH a 8. Extrair com diclorometano (3×100 mL) e secar as camadas orgânicas combinadas e concentrar para dar um sólido ligeiramente colorido. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc 2:1) fornece 212 mg (0,534 mmol; 82%) de composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido. MS (*m/e*): 396,1 (M-1).

EXEMPLO 56

[2-(2'-Ciano-3',5'-difluoro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)- -tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico

Aquecer num tubo vedado com agitação {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico (0,5 mmol), 6-bromo-2,4-difluoro-3-hidroxi-benzonitrilo (0,75 mmol), solução aquosa Na₂CO₃ 2 M (0,2 mL) e Pd(PPh₃)₄ (0,05 mmol) em 4,0 mL de uma mistura de DME:etanol (2:1) a 80 °C durante 24 h. Filtrar a mistura através de uma pequena almofada de sílica e eluir com EtOAc. Evaporar o filtrado e purificar o composto resultante por cromatografia "flash" (gel de sílica-metanol).

Agitar o produto resultante (271 mg; 0,604 mmol) com iodeto de tetrabutylamónio (313 mg; 0,847 mmol) em

diclorometano anidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob uma atmosfera de azoto. Adicionar uma solução de tricloreto de boro 1 N em diclorometano (5,0 mL; 5 mmol) ao longo de 2 min. Agitar a mistura castanha resultante durante 5 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e permitir à mistura aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 1 h. Extinguir a reacção com gelo moído, agitar durante 30 min, neutralizar com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio até pH 7 e extrair o produto com diclorometano ($\times 3$). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água ($\times 3$), cloreto de sódio aquoso saturado e secar sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar e concentrar para produzir um óleo castanho cru. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) e purificação por inversão de fases produz o composto mencionado em título. MS (ES $^{-}$): 433 (M-1).

EXEMPLO 57

Ácido 4-oxo-4-{4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-il}-butírico

Aquecer num tubo vedado com agitação {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico (0,5 mmol), ácido 4-(4-bromo-fenil)-4-oxo-butírico (0,75 mmol), solução aquosa Na_2CO_3 2 M (0,2 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 mmol) em 4,0 mL de DME anidro a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 h. Evaporar e purificar o filtrado por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc). Adicionar NaOH 2 M (1 mL) a uma suspensão do éster resultante (0,128 mmol) em etanol (1 mL) e agitar 24 h. Adicionar HCl 6 N até o pH ser aproximadamente 1 e

precipita um sólido branco. Filtrar o sólido para se produzir o composto mencionado em título. MS (ES-): 456 (M-1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
58	[2-(4'-Cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]]-amida do ácido propano-2-sulfónico	418 (M-1)
59	Ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	425 (M-1)
60	Ácido 2-metil-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	414 (M-1)
61	Ácido 2-hidroxi-4'-[3-(propano-2-sulfonil-amino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	416 (M-1)
62	Ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	444 (M-1)
63	Ácido 2-isopropoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	458 (M-1)
64	Ácido 2"-etoxi-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-4"-carboxílico	438 (M-1)
65	Ácido 2"-fluoro-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-4"-carboxílico	412 (M-1)
66	Ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenil-4"-carboxílico	394 (M-1)

EXEMPLO 67

Ácido {6-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-3-iloxi}-acético

Aquecer éster de etilo do ácido (2-cloro-4-ciano-

-fenoxi)-acético (120 mg; 0,50 mmol), {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico (204 mg; 0,50 mmol), solução aquosa 2 M de Na_2CO_3 (0,75 mL) e $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ (55,4 mg; 0,075 mmol) em 1,4-dioxano (3,0 mL) a 80 °C sob uma atmosfera de azoto durante 20 h. Verter em solução 0,1 M de HCl e ajustar o pH a 7, em seguida extrair com éter dietílico (3×50 mL) e secar as fases orgânicas combinadas (MgSO_4) e concentrar para fornecer uma mistura crua na forma de um sólido amarelado. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/éter dietílico 1:1) produz 201 mg (0,42 mmol; 83%) de éster de metilo do ácido {6-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-3-iloxi}-acético na forma de um sólido amarelo pálido.

Preparar uma solução aquosa de LiOH dissolvendo 50 mg de LiOH em 1,0 mL de água. Adicionar a solução aquosa de LiOH lentamente a uma solução do éster preparado acima (200 mg; 0,415 mmol) em THF (2,0 mL) e MeOH (1,0 mL). Agitar a mistura a 60 °C durante 3 h. Concentrar para remover o solvente. Diluir em H_2O (50 mL). Lavar com diclorometano (2×50 mL). Adicionar solução 1,0 M de HCl para ajustar o pH a 3. Extrair com diclorometano (2×50 mL) e éter dietílico (2×50 mL). Secar orgânicos combinados e concentrar sob pressão reduzida para produzir 137 mg (0,300 mmol; 72%) do composto mencionado em título. MS (m/e): 455,1 (M-1).

EXEMPLO 68**(2"-Ciano-([1,1';4',1"]-terfenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico**

Aquecer num tubo vedado com agitação (4'-bromo-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,5 mmol), ácido 2-(cianofenil)borônico (0,75 mmol), $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (1,8 mmol), PPh_3 (0,12 mmol) e $Pd(OAc)_2$ (0,06 mmol) em 3,0 mL de 1,4-dioxano desoxigenado anidro a 110 °C durante 4 h. Arrefecer a mistura reaccional e manter à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar EtOAc e água e extrair. Extrair a fase aquosa com diclorometano (3x20 mL) e secar as fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4) e concentrar para fornecer uma mistura crua. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/EtOAc) produz o composto mencionado em título. MS (ES-): 375 (M-1).

Preparar o seguinte composto de uma maneira análoga ao procedimento estabelecido no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES-)
69	(4"-Ciano-[1,1';4',1"]terfen-il-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico	375 (M-1)

EXEMPLO 70**[2-(Propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]-terfenil-2"-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico**

Aquecer num tubo vedado com agitação 2-iodo-

fenilamina (0,5 mmol), ácido 2-(fenilisopropilsulfamida)-borónico (0,75 mmol), solução aquosa de Na₂CO₃ 2 M (0,2 mL) e Pd(PPh₃)₄ (0,05 mmol) em 4,0 mL de DME anidro a 100 °C durante 24 h. Evaporar o solvente orgânico, antes da adição de água (10 mL). Extrair a mistura com diclorometano (3×20 mL) e secar as fases orgânicas combinadas (Na₂SO₄). Concentrar para se obter uma mistura crua. Purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica-hexano/-EtOAc).

Adicionar DBU gota a gota (8,76 mL; 56,92 mmol) a uma solução da amina resultante (14,23 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0 °C, seguido por adição gota a gota de cloreto de isopropilsulfonilo (3,29 mL; 28,46 mmol) e agitar a reação à temperatura ambiente durante 24 h. Remover o solvente sob pressão reduzida e purificar o resíduo por sílica e eluindo com EtOAc:hexano 1:4 até EtOAc para proporcionar o composto mencionado em título (4,93 g; 98%). MS (ES⁻): 471 (M-1).

EXEMPLO 71

[4-(3',5'-Difluoro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-piridin-3-il]- -amida do ácido propano-2-sulfônico

Dissolver éster de 3,5-difluoro-4'-[3-propano-2--sulfonilamino)-piridin-4-il]-bifenil-4-ilo do ácido 2,2--dimetil-propiónico em THF (9 mL) e etanol (1 mL). Adicionar NaOH 2 N (10 mL) e aquecer a mistura a 60 °C durante 7 h. Evaporar os solventes e adicionar HCl 3 N

para acidificar a mistura. Aplicar a mistura acídica a um cartucho de SCX de 2 g. Eluir o cartucho de SCX com metanol (×3) para remover impurezas não básicas. Eluir o produto com amónia 2 N em metanol para produzir, após evaporação, 55,2 mg do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (rendimento de 50%). MS (ES⁻): 403.

EXEMPLO 72

Ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonylamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico

Carregar um reactor de duas tubuladuras de 10 L equipado com agitação mecânica, colocado sob uma atmosfera inerte de árgon, com éster de *terc*-butilo do ácido [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-carbâmico (800 g; 2,25 mol) e EtOAc (3,2 L). Arrefecer a solução amarela até 16,9 °C e adicionar uma solução de HCl 5-6 N/IPA (1600 mL) em 10 minutos via um funil de gotejamento entre 10 °C e 25 °C. Aquecer a mistura reaccional até 50 °C. Agitar a suspensão resultante durante 90 minutos a 50 °C. Arrefecer a suspensão abaixo de 10 °C e adicionar solução de NaOH 2 N (2773 mL) ao longo de 25 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 20 °C. Adicionar NaOH 2 N (450 mL) até se alcançar um pH de 12-13. Separar as duas camadas por decantação. Reextrair a fase aquosa com EtOAc (500 mL). Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄ (200 mg) e evaporar até à secura para produzir 2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-ilamina (562,3 g; 2,21 mol) na forma de um sólido bege. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,70 (s (largo), 2H) 6,65 (d,

1H, $J = 5,4$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz).

Carregar um reactor de 20 L de duas tubuladuras equipado com agitação mecânica e colocado sob uma atmosfera inerte de árgon com [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-amina (562 g; 2,21 mol) e CH_2Cl_2 (9,435 L). Obter uma solução límpida. Adicionar DBU (1,999 L) e arrefecer a mistura até 9,4 °C. Adicionar cloreto de propano-2-sulfonilo (0,616 g) em 20 minutos mantendo a temperatura abaixo de 25 °C. Agitar a mistura reaccional 22 h a 20 °C. Depois de completa a reacção, arrefecer a mistura reaccional até 11 °C e adicionar uma solução aquosa de NH_4Cl aq° sat° (7,65 L) arrefecido a 10 °C em 5 minutos. Aquecer a mistura até 20 °C e separar a fase aquosa. Lavar a camada orgânica com HCl 2 N (5,12 L), evaporar até à secura e tomar o resíduo em álcool etílico (800 g). Aquecer a mistura até dissolução completa a 70°C. Arrefecer a solução até 41 °C e adicionar água (1384 mL). Agitar a suspensão durante a noite a 22 °C, filtrar e lavar duas vezes com 254 mL de uma mistura de $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1. Secar o sólido bege resultante em vácuo a 26 °C durante 4 dias para dar [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (688 g; 1,9 mol). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,25 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 3,16 (hepteto, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,28 (pseudo s, 2H), 7,33 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,6 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz).

Carregar um reactor de duas tubuladuras de 10 L,

equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo e colocado sob N₂, com [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico (688 g; 1,91 mol), DMF (7,74 L), bis-(pinacolato)diboro (533 g; 2,09 mol), PdCl₂dppf (78 g) e acetato de potássio (562 g). Aquecer a mistura resultante a 80 °C durante 1 h. Arrefecer a mistura até 20 °C. Extinguir a mistura com água (8650 mL) e extrair com EtOAc (3440 mL). Reextrair a fase aquosa com EtOAc (4587 mL). Combinar todas as camadas orgânicas e evaporar até à secura para dar 1420 g de material cru. Purificar o material cru por filtração sobre gel de sílica (7 kg), eluindo com *n*-heptano:EtOAc (6:3) para produzir após evaporação até à secura {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico na forma de um sólido amarelo (747 g). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,19 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz), 1,37 (s, 12H), 3,12 (hepteto, 1H, *J* = 6,9 Hz) 7,27 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,32 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz) 7,43 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,89 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz).

Carregar um reactor de duas tubuladuras de 10 L, equipado com um agitador mecânico e um condensador de refluxo com éster de etilo do ácido 4-hidroxi-benzóico (967 g; 8,81 mol) e ácido acético (5,8 L). Aquecer a mistura até 65 °C e adicionar uma solução de ICl (1010 g) em ácido acético (1 L) em ½ h. Agitar a mistura resultante a 60-62 °C durante 16 h. Arrefecer a solução preta até 20 °C e transferir para água (5 L) e gelo (7,5 kg). Agitar a suspensão resultante ao longo de 1 h a 20 °C, filtrar e

lavar o bolo com água (2 L) e ciclo-hexano (6 L). Secar o sólido em vácuo a 55 °C até peso constante para dar éster de etilo do ácido 4-hidroxi-3-iodo-benzóico (1372,8 g; 4,70 mol). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,35 (quarteto, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,8 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2 Hz, 1H).

Carregar um reactor de duas tubuladuras de 10 L, equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo e colocado sob N₂, com éster de etilo do ácido 4-hidroxi-3-iodo-benzóico (1312 g; 4,49 mol), dimetilsulfóxido (3277 mL) e CuCN (442,3 g). Aquecer a mistura até 105 °C e manter a esta temperatura durante 2,5 h. Arrefecer a solução castanha até 20 °C. Adicionar água a 48 °C (6,5 L). Filtrar a mistura a 20 °C, em seguida lavar o bolo com água (2 L). Suspende o bolo em EtOAc (5 L) e agitar durante 1 h a 20 °C. Filtrar a suspensão sobre Hyflo Super Cel® (250 g) e lavar com EtOAc (3 L). Decantar os filtrados, em seguida evaporar a camada orgânica até à secura. Receber o resíduo em *n*-heptano (10 L). Separar por destilação 2 L de *n*-heptano, em seguida adicionar CH₂Cl₂ (400 mL). Arrefecer a mistura até 27 °C, filtrar e lavar o bolo com *n*-heptano (2 L). Secar 48 h a 55 °C sob pressão para dar éster de etilo do ácido 4-hidroxi-3-ciano-benzóico (777,7 g; 4,067 mol). ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d): 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,3 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (dxd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz), 12,11 (s (largo), 1H).

Carregar um reactor de duas tubuladuras de 20 L equipado com agitador mecânico, colocado sob uma atmosfera inerte de árgon, com éster de etilo do ácido 4-hidroxi-3-ciano-benzóico (720 g; 3,766 mol) e CH_2Cl_2 . Arrefecer a suspensão castanha até 5 °C e adicionar Et_3N (792 mL) resultando numa solução castanha. Adicionar DMAP (69,1 g) a 5 °C. Adicionar anidrido trifluorometanossulfónico (950 mL) ao longo de 25 min enquanto se mantém a temperatura entre 2 °C e 23 °C. Agitar durante ½ h a 20 °C, em seguida adicionar HCl 1 N (8 L). Separar as camadas aquosa e orgânica e lavar a camada orgânica com uma solução aquosa 10% de NaHCO_3 (8 L). Tratar a camada orgânica com 300 g de MgSO_4 e evaporar até à secura para dar éster de etilo do ácido 3-ciano-4-trifluorometoxi-carboniloxi-benzóico na forma de um sólido castanho (1218,7 g; 3,77 mol). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,55 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,49 (dxd, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Carregar um reactor de duas tubuladuras de 10 L, equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo e colocado sob N_2 , com acetato de paládio (41 g) e DME (6,29 L). Adicionar trifetilfosfina (190 g) à solução laranja. Forma-se um precipitado amarelo. Agitar a mistura durante 15 minutos a 20 °C. Adicionar {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico (747 g;

1,83 mol), éster de etilo do ácido 3-ciano-4-trifluorometoxycarboniloxi-benzóico (822 g; 2,54 mol), álcool etílico (3,14 L) e Na_2CO_3 aquoso 2 N (1,82 L) e aquecer a mistura em refluxo. Após 1 h, pode ser necessário adicionar mais éster de etilo do ácido 3-ciano-4-trifluorometoxycarboniloxi-benzóico para completar o consumo de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico. Arrefecer a mistura castanha escura até 20 °C, extinguir com H_2O (9250 mL) e extrair com CH_2Cl_2 (9250 mL). Lavar a camada orgânica separada duas vezes com 7 L de Na_2CO_3 aquoso 1 N e evaporar até à secura para dar 1126 g de óleo. Dissolver o óleo cru em álcool etílico (4,1 L) e transferir para um vaso reactor de 10 L sob uma atmosfera inerte. Adicionar H_2O (6,6 L) e solução 9 N de NaOH (1,9 L) a 20 °C. Aquecer a mistura castanha até 50 °C e agitar durante 1 h. Arrefecer a mistura e evaporar sob pressão reduzida num balão de evaporação rotativa de 20 L. Separar por destilação 2 L de etanol enquanto se adiciona HCl 37% (1500 mL) lentamente à mistura durante a destilação. Controlar o pH e adicionar 200 mL de HCl 37% até alcançar pH 0-1. Continuar a destilação até se obterem 5 a 6 L de destilado. Arrefecer o resíduo resultante até entre 10 e 20 °C e adicionar CH_2Cl_2 (1332 mL). Agitar a mistura durante 4 h a 21 °C, filtrar e lavar com H_2O (400 mL) e CH_2Cl_2 (400 mL). Secar o sólido castanho sob vácuo a 55 °C durante 16 h para produzir 546,3 g do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (t, J = 6,6 Hz, 6H) 3,26 (septeto, J = 6,6 Hz, 1H) 7,32 (d, J = 5,4 Hz,

1H) 7,79 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H) 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 8,01 (d, $J = 7,9$, 1H) 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 8,48 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,2 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) , 13,79 (s(largo), 1H).

EXEMPLO 73

Ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico

Preparar o composto mencionado em título por acoplamento de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico com éster de etilo do ácido 3-etoxi-4-iodo-benzóico (31,5 g; 98,3 mmol) de uma maneira análoga ao procedimento indicado na Preparação 4 utilizando $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ e Na_2CO_3 à temperatura de reacção de 60 °C. O éster resultante pode ser hidrolisado da seguinte maneira: Misturar éster de etilo do ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico (38 g; 80 mmol) em etanol (100 mL) e NaOH 2 M em água (400 mL) e agitar a mistura reaccional durante uma hora à temperatura ambiente. Evaporar o etanol e lavar a mistura aquosa com 200 mL de EtOAc. Acidificar a mistura aquosa até pH 2 usando HCl 1 N. Extrair o produto desejado com EtOAc. Dissolver o cru em acetona aquecida (500 mL) e adicionar água (600 mL), mantendo a temperatura a 55 °C. Agitar a mistura a 60 °C durante 1 hora e em seguida à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar o precipitado e secar em vácuo a 45 °C durante a noite. Produzir 28 g, 78%. $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz, DMSO) δ : 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,06 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 9,22 (bs, 1H), 13,04 (bs, 1H).

Para preparar éster de etilo do ácido 3-etoxi-4-iodo-benzóico, refluxar ácido 3-hidroxi-4-iodo-benzóico (38 g; 144 mmol) e solução saturada de HCl em etanol (600 mL) durante a noite. Evaporar o solvente produzindo 42 g, 99%, de éster de etilo do ácido 3-hidroxi-4-iodo-benzóico. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). Adicionar iodeto de etilo (33,8 g; 216 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 3-hidroxi-4-iodo-benzóico (42 g; 144 mmol) e K_2CO_3 (39,9 g; 288 mmol) em acetonitrilo (400 mL) sob agitação magnética. Aquecer a mistura reaccional a 65 °C durante 2 horas, permitir à mistura arrefecer e manter à temperatura ambiente durante a noite. Evaporar o solvente e adicionar acetato de etilo ao cru. Filtrar o sólido através de Celite® e evaporar o solvente. Rendimento de 42 g, 96%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 8,1$ e 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

EXEMPLO 74**{2-[4'-(1H-Tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}-amida
do ácido propano-2-sulfónico**

Aquecer num tubo vedado com agitação [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (0,5 mmol) e Bu_3SnN_3 (2,0 mmol) a 100 °C durante 24 h. Se necessário, adicionar tolueno ou diclorometano para ajudar a completar a reacção (adicionado 1,0 mL de diclorometano). Evaporar o solvente orgânico, se adicionado, antes da adição de água (10 mL). Extrair a mistura com diclorometano (3×20 mL) e secar as fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4). Concentrar para fornecer uma mistura crua. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica- CH_2Cl_2 /metanol 8:1) produz o composto mencionado em título. MS (ES⁻): 424 (M-1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento descrito no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES ⁻)
75	{2-[3'-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfónico (diclorometano 1,0 mL)	438 (M-1)
76	[2-(1H-Tetrazol-5-il)-[1,1';4',1"]terfenil-2-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (tolueno 1,0 mL; diclorometano 1,0 mL)	418 (M-1)
77	[4"-(1H-Tetrazol-5-il)-[1,1';4',1"]terfenil-2-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (tolueno 0,5 mL)	418 (M-1)

EXEMPLO 78**{2-[3-Ciano-4'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}amida do ácido propano-2-sulfônico**

Adicionar NaN₃ (4,5 mmol) e uma solução 1 M de SiCl₄ (1,5 mmol) em DCM a uma solução de amida do ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]bifenil-4-carboxílico em acetonitrilo (50 mL). Agitar durante 15 h a 70 °C. Concentrar até à secura sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo resultante em 20 mL de NH₄Cl e extrair com DCM e o aquoso com EtOAc. Concentrar todas as camadas orgânicas até à secura. Purificar por HPLC para proporcionar o composto mencionado em título. MS (ES⁻): 449 (M-1).

Preparar os seguintes compostos de uma maneira análoga ao procedimento indicado no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES ⁻)
79	{2-[2'-(Propano-2-sulfonilamino)-4'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico	545 (M-1)
80	{2-[4'-ciano-2'-(propano-2-sulfonilamino)-bifenil-4-il]-tiofen-3-il}-amida do ácido propano-2-sulfônico	502 (M-1)

EXEMPLO 81**Metilamida do ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico**

Adicionar cloreto de oxalilo (0,12 mmol) a uma

suspensão de ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico (0,1 mmol) e DMF (0,05 mmol) em diclorometano a 0 °C. Agitar 1 h à temperatura ambiente. Concentrar até à secura sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo resultante em 3 mL de CH₂Cl₂ e adicionar 2,8 mmol de MeNH₂ (2 M em THF). Concentrar a reacção até à secura e purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica - eluindo com MeOH 5%/CH₂Cl₂). Concentrar as fracções desejadas para produzir o composto mencionado em título. MS (ES-): 534 (M-1).

Preparar as seguintes amidas de uma maneira substancialmente análoga ao procedimento indicado no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS
		MS (ES-)
82	Amida do ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	424 (M-1)
83	Amida do ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico	520 (M-1)

EXEMPLO 84

Metilamida do ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico

Adicionar cloreto de tionilo (0,2 mmol) a uma suspensão de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico (0,1 mmol) em dicloro-

metano à temperatura ambiente. Agitar a mistura durante 1 h a 50 °C e concentrar até à secura sob pressão reduzida. Adicionar ao resíduo resultante 0,5 mmol de MeNH₂ (2 M em THF). Concentrar a reacção até à secura e purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica - MeOH 5%/CH₂Cl₂). Concentrar as fracções desejadas para produzir o composto mencionado em título. MS (ES⁻): 438 (M-1).

EXEMPLO 85

**[2-(5'-Amino-3'-fluoro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do
ácido propano-2-sulfónico**

Adicionar SnCl₂·2H₂O (8,5 mmol) a uma solução de [2-(3'-fluoro-5'-nitro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (1,2 mmol) em EtOH (40 mL). Aquecer a reacção a 70 °C durante 30 min e em seguida à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar uma solução saturada de NaHCO₃ (pH=11-12) e extrair com EtOAc (2×50 mL). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar e evaporar até à secura para proporcionar o composto mencionado em título. MS (ES⁻): 389-1).

Preparar o seguinte composto de uma maneira análoga ao procedimento indicado no exemplo acima.

EXEMPLO	COMPOSTO	DADOS MS (ES ⁻)
86	[2-(3'-Amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]- amida do ácido propano-2-sulfónico	389 (M-1)

EXEMPLO 87**[2-(4'-Metilaminometil-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico**

Misturar [2-(4'-formil-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,16 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 mL) e adicionar metilamina 2 N em THF (0,16 mL; 0,32 mmol) à temperatura ambiente. Agitar a solução resultante durante 5 min antes da adição de Na(OAc)₃BH (0,32 mmol). Agitar a mistura à temperatura ambiente durante 16 h. Analisar por LC/MS para o produto final. Adicionar solução aquosa saturada de NaHCO₃ e diclorometano e filtrar a mistura através de filtro hidrofóbico. Evaporar o filtrado e aplicar o resíduo a cartucho SCX, eluir com MeOH/DCM para remover materiais não básicos, seguido por NH₃ 2 N em MeOH para dar um produto cru. Purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica - diclorometano/metanol 7:1) para produzir o composto mencionado em título. MS (ES⁻): 399 (M-1).

EXEMPLO 88**(2-{2',2'-bis-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-tiofen-3-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico e (2-{2'-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-tiofen-3-il)-amida do ácido propano-2-sulfônico**

Adicionar lentamente uma solução de BH₃Me₂S (0,05 mL; 0,5 mmol; 2 eq) em 1,5 mL de THF a uma solução de 95 mg de [2-(2"-ciano-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico (0.25mmol, 1 eq.) em 1,5 mL de

THF. Aquecer a mistura em refluxo durante 2 h e em seguida arrefecer até à temperatura ambiente. Decompor o borano em excesso por adição de 0,1 mL de metanol e em seguida uma mistura de 0,1 mL de metanol a 0,03 mL de ácido clorídrico. Refluxar a reacção durante outros 15 min. Remover o solvente e adicionar 6 mL de etanol para remover o tioéter. Suspende o sólido em 20 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e basificar com amónia. Extrair com EtOAc (3x10), secar e remover o solvente. A purificação por cromatografia "flash" (gel de sílica - hexano/EtOAc) produz a [2-(2'-aminometil-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (100 mg, 62%). MS (*m/e*): 387,2 (*M*+1).

Adicionar 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) gota a gota (85 mg; 0,6 mmol) a uma suspensão de [2-(2'-aminometil-bifenil-4-il)-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfónico (57 mg; 0,15 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0 °C, seguido por adição gota a gota de cloreto de isopropilsulfonilo (42 mg; 0,3 mmol) e agitar a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Remover o solvente sob pressão reduzida. Purificar por cromatografia "flash" (gel de sílica - hexano/EtOAc). Concentrar as fracções desejadas para produzir (2-{2'-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-tiofen-3-il)-amida do ácido propano-2-sulfónico, MS (*m/e*): 491,1 (*M*-1), e (2-{2',2'-bis-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-tiofen-3-il)-amida do ácido propano-2-sulfónico, MS (*m/e*): 510,2 (*M*-1).

EXEMPLO 89**Ácido 4'-[5-cloro-3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-
-2-ciano-bifenil-4-carboxílico**

Dissolver ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico (0,021 g) em tetra-hidrofurano seco (0,5 mL) a 0 °C e adicionar N-clorossuccinimida (0,007 g). Deixar a mistura reaccional alcançar a temperatura ambiente e agitar durante 72 h. Adicionar éter dietílico, concentrar em vácuo e purificar por cartuchos Strata® de gel de sílica, eluindo com gradiente de diclorometano-metanol. Purificar por HPLC de inversão de fases para dar 0,004 g do composto mencionado em título na forma de um sólido branco. MS (ES-) (*m/z*): 459 (M-1).

EXEMPLO 90**[2-(2'-Ciano-4'-metanesulfonilaminocarbonil-bifenil-4-il)-
-tiofen-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico**

Adicionar metanossulfonamida (0,28 mmol), EDCI (0,28 mmol) e DMAP (0,28 mmol) a uma solução de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico (0,235 mmol) em DCM. Agitar durante 8 h à temperatura ambiente. Adicionar HCl 1 N e extrair com DCM. Concentrar todas as camadas orgânicas até à secura. Purificar por HPLC para produzir o composto mencionado em título. MS (ES-): 502 (M-1).

EXEMPLO 91

**Ácido 5-metilsulfanil-3''-(propano-2-sulfonilamino)-
-[1,1';4',1'']terfenil-2-carboxílico**

Misturar éster de metilo do ácido 4-metilsulfanil-2-trifluorometanesulfonilo-benzóico (1,216 g; 3,682 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,85 mL; 5,682), Et₃N (1,55 mL; 11,121 mmol) e acetonitrilo (40 mL) e em seguida aquecer em refluxo durante 16 horas. Diluir a reacção com EtOAc e lavar com água. Concentrar sob pressão reduzida. A seguir adicionar (4'-bromo-bifenil-2-il)-amida do ácido propano-2-sulfónico (0,532 g; 1,502 mmol), Na₂CO₃ 2 N (7 mL; 14 mmol), 1,4-dioxano (35 mL) e tetraquis-(trifenilfosfina)paládio (0,177 g; 0,153 mmol). Aquecer a 80 °C durante 16 horas. Arrefecer a reacção, diluir com EtOAc e lavar com H₂O, seguido por cloreto de sódio aquoso saturado. Secar com Na₂SO₄ e concentrar sob pressão reduzida. Purificar a reacção por cromatografia "flash" (gel de sílica-tolueno em seguida até EtOAc 20%/hexano) para dar éster de metilo do ácido 5-metilsulfanil-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenil-2-carboxílico (0,431 g; 63%). MS (m/e): 456 (M+1).

Misturar o éster resultante (0,120 g; 0,263 mmol), NaOH 1 N (1 mL; 1 mmol) e MeOH (1 mL) aquecer o balão até refluxar durante 1 hora e agitar durante 16 horas. A seguir adicionar HCl 0,2 N (5 mL; 1 mmol) e arrefecer em banho de gelo. Filtrar o sólido. Obter o

ácido 5-metilsulfanil-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';-4',1'']terfenil-2-carboxílico (0.090 g, 77%). MS (*m/e*): 442 (*M*+1).

EXEMPLO 92

Ácido 6-ciano-5-metilsulfanil-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenil-2-carboxílico

Misturar ácido 2''-amino-6-ciano-5-metilsulfanil-[1,1';4',1'']terfenil-2-carboxílico (0,195 g; 0,521 mmol) e diclorometano (6 mL) e em seguida arrefecer até 0 °C. A seguir adicionar DBU (0,33 mL; 2,162 mmol) e ClSO₂CH(CH₃)₂ (0,13 mL; 1,128 mmol) gota a gota à solução e agitar durante 16 horas. Se a TLC mostrar material de partida remanescente, adicionar DBU (0,3 mL) e ClSO₂CH(CH₃)₂ (0,1 mL) e agitar durante 16 horas. Diluir a reacção com CH₂Cl₂ (50 mL) e lavar com H₂O, cloreto de sódio aq. sat°, secar com Na₂SO₄ e concentrar sob pressão reduzida. Analisar por TLC e se a reacção tiver material de partida remanescente, adicionar MeOH (2 mL) e NaOH 1 N (1 mL; 1 mmol). Aquecer em refluxo durante 16 horas. Adicionar HCl 1 N (1 mL; 1 mmol) e extrair com diclorometano. Purificar a reacção por cromatografia "flash" (gel de sílica-diclorometano em seguida até MeOH 10%/diclorometano) para dar o ácido 6-ciano-5-metilsulfanil-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenil-2-carboxílico (0,008 g). MS (*m/e*): 467 (*M*+1).

EXEMPLO 93**(2-Bifenil-4-il-2H-pirazol-3-il)-amida do ácido propano-
-2-sulfônico**

Adicionar fluoreto de cézio (0,221 g; 1,45 mmol) e aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)-diclorometano (0,024 g; 0,029 mmol) a uma mistura de [2-(4-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,100 g; 0,290 mmol) e ácido 2-cianofenilborônico (0,043 g; 0,290 mmol) em 1,2-dimetoxietano anidro (5,0 mL). Desoxigenar a mistura três vezes, imersa num banho de óleo pré-aquecido (85 °C) e agitar durante 30 h. Diluir a mistura com água e diclorometano, filtrar através de Celite® e lavar profundamente com diclorometano. Concentrar a mistura, redissolver em diclorometano, adsorver em gel de sílica e sujeitar a cromatografia em coluna "flash" sobre gel de sílica (coluna de 12 g, eluindo com um gradiente de metanol 0-10%/diclorometano durante 40 min, seguido por NH₃ 2,0 M 20% em metanol/diclorometano) para se produzir o produto mencionado em título na forma de um sólido castanho claro (0,036 g; 34%); espectro de massa (*m/e*): 367,0 (*M*+1), 365,0 (*M*-1).

EXEMPLO 94**(2-Bifenil-4-il-2H-pirazol-3-il)-amida do ácido propano-
-2-sulfônico**

Adicionar fluoreto de cézio (0,221 g; 1,45 mmol) e aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)-diclorometano (0,024 g; 0,029 mmol) a uma mistura

de [2-(4-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida do ácido propano-2-sulfônico (0,100 g; 0,290 mmol) e ácido 2-ciano-fenilborônico (0,043 g; 0,290 mmol) em 1,2-dimetoxietano anidro (5,0 mL). Desoxigenar a mistura três vezes, imersa num banho de óleo pré-aquecido (85 °C) e agitar durante 30 h. Diluir a mistura com água e diclorometano, filtrar através de Celite® e lavar profundamente com diclorometano. Concentrar a mistura, redissolver em diclorometano, adsorver em gel de sílica e sujeitar a cromatografia em coluna "flash" sobre gel de sílica (coluna de 12 g, eluindo com um gradiente de metanol 0-10%/diclorometano durante 40 min, seguido por NH₃ 2,0 M 20% em metanol/diclorometano) para se produzir o produto mencionado em título na forma de um sólido castanho claro (0,036 g; 34%); espectro de massa (*m/e*): 367,0 (*M*+1), 365,0 (*M*-1).

PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS E CRISTAIS

Uma placa-mãe é preparada com 250 µL do ácido livre do composto sujeito em metanol (0,1 M) adicionado a todas as cavidades colocadas num formato de 96 cavidades. Um conjunto de bases é dispensado a cada cavidade num e dois equivalentes molares. Os solventes são evaporados de todas as 96 cavidades usando um evaporador Genevac Série II deixando um resíduo sólido na placa-mãe. Um conjunto de solventes é dispensado a cada uma destas cavidades através de uma moldura de cobertura e em seguida aquecidas até 55 °C com agitação e deixadas a equilibrar durante 60-90 minutos a cerca de 55 °C. Cada amostra é em seguida

filtrada a quente e transferida para as cavidades correspondentes numa placa de evaporação, uma placa de precipitação e uma placa de arrefecimento. A placa de evaporação é preparada pela transferência de 200 μ L do filtrado a partir da placa-mãe usando seringas aquecidas a 55 °C para a placa de titulação de cavidade aberta e é em seguida deixada evaporar até à secura durante a noite à temperatura ambiente e humidade ambiente. A placa de precipitação é preparada pela adição de 100 μ L do filtrado a partir da placa-mãe usando seringas aquecidas a 55 °C para a placa de titulação de 96 cavidades cobertas onde cada cavidade contém um anti-solvente de 200 μ L de heptano ou 2-propanol. Após equilibração durante um período de nove horas à temperatura ambiente, a solução em excesso é retirada por capilar usando um papel de filtro Whatman de pré-corte. A placa de arrefecimento é preparada por transferência de 200 μ L do filtrado a partir da placa-mãe para cavidades individuais usando seringas aquecidas a 55 °C numa placa de titulação coberta e arrefecendo exponencialmente de 55 a 10 °C ao longo de um período de 8 horas. São recolhidos fotomicrografos no material no fundo de cada cavidade nas placas de 96 cavidades usando um microscópio de luz incidente invertido Zeiss Axiovert 200M com uma objectiva 2,5X. Se o material for cristalino, ele exhibe birrefringência que é revelada na forma de branco contra um fundo escuro. Os sólidos amorfos parecem escuros ou na forma de gotículas ou anéis opacos.

A capacidade de compostos de Fórmula I

potenciarem a resposta mediada pelo receptor de glutamato pode ser determinada por um perito vulgar na técnica. Por exemplo, ver Patente dos E.U.A. N° 6 303 816. Em particular, pode ser usado o teste que segue.

Células HEK293 expressando estavelmente iGluR4 humano (obtido conforme descrito na Publicação do Pedido de Patente Europeia N° EP-A1-0583917) são usadas na caracterização electrofisiológica de potenciadores do receptor AMPA. A solução de registo extracelular contém (em mM): NaCl 140, KCl 5, HEPES 10, MgCl₂ 1, CaCl₂ 2, glucose 10, pH=7,4 com NaOH, 295 mOsm·kg⁻¹. A solução de registo intracelular contém (em mM): CsCl 140, MgCl₂ 1, HEPES 10, (N-[2-hidroxietil]piperazina-N1-[ácido 2-etanosulfónico) EGTA 10 (ácido etileno-bis(oxietileno-nitrilo)tetraacético), pH=7,2 com CsOH, 295 mOsm·kg⁻¹. Com estas soluções, as pipetas de registo têm uma resistência de 2-3 MΩ. Usando a técnica de grampo de voltagem de célula completa (Hamill et al., *Pflügers Arch.*, **391** (1981) 85-100), as células são grampeadas na voltagem a -60 mV e as respostas de corrente de controlo a glutamato 1 mM são evocadas. As respostas a glutamato 1 mM são em seguida determinadas na presença de composto de teste. Os compostos são considerados activos neste teste se, a uma concentração de teste de 10 µM ou inferior, eles produzirem um aumento maior do que 10% no valor da corrente evocada por glutamato 1 mM.

De modo a determinar a potência de compostos de

teste, a concentração do composto de teste, não só na solução de banho mas também co-aplicado com glutamato, é aumentada em meias unidades log até o efeito máximo ser visto. Os dados recolhidos desta maneira são ajustados à equação de Hill, produzindo um valor CE_{50} (ou EC_{50}), indicativo da potência do composto de teste. A reversibilidade da actividade do composto de teste é determinada avaliando as repostas a glutamato 1 mM de controlo. Uma vez as respostas de controlo ao desafio de glutamato serem restabelecidas, a potenciação destas respostas por ciclotiazida 100 μ M é determinada pela sua inclusão não só na solução de banho mas também na solução que contém glutamato. Desta maneira, a eficácia do composto de teste relativamente à da ciclotiazida pode ser determinada. Os compostos exemplificados foram testados essencialmente conforme descrito acima e foi verificado terem valores CE_{50} inferiores ou iguais a 3,0 μ M. Os seguintes compostos foram testados essencialmente conforme descrito acima e foi verificado terem a seguinte actividade:

EXEMPLO	CE_{50} (μ M)
56	0,151
73	0,145
11	0,720
51	2,463
77	0,445
72	0,188
46	0,977

Em aditamento, certos modelos de animal em desespero comportamental, que podem ser praticados por um perito vulgar na técnica para avaliar compostos da presente invenção, são preditivos de actividade antidepressiva no Homem, tal como o Teste de Natação Forçada («Forced Swim Test») e o Teste de Suspensão pela Cauda («Tail Suspension Test»). Por exemplo, ver Porsolt e Lenegre, "Experimental Approaches to Anxiety and Depression / Capítulo 5", J. M. Elliott et al. (editores), *Behavioural Models of Depression*, John Wiley & Sons Ltd., 1992, páginas 73-85.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas por procedimentos conhecidos usando ingredientes bem conhecidos e prontamente disponíveis. Ao fazer as composições da presente invenção, o ingrediente activo será usualmente misturado com um agente de suporte, ou diluído por um agente de suporte, ou encerrado no interior de um agente de suporte, e pode estar na forma de uma cápsulas, saqueta, papel ou outro contentor. Quando o agente de suporte serve como diluente, ele pode ser um sólido, semi-sólido, ou material líquido que actua como veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. As composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, carteiras, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, pomadas contendo, por exemplo, até 10% numa base ponderal de composto activo, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis, e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de agentes de suporte, excipientes e diluentes adequados incluem lactose, dextrose, lactose, sorbitol, manitol, amidos, goma, acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, metilcelulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes de lubrificação, agentes molhantes, agentes de emulsificação e de suspensão, agentes de conservação, agentes adoçantes ou agentes de aromatização. As composições da invenção podem ser formuladas de maneira a proporcionar uma libertação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente activo após a administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos na técnica.

As composições são preferivelmente formuladas numa forma de dosagem unitária, contendo cada dosagem desde cerca de 0,1 mg até cerca de 300 mg, preferivelmente cerca de 0,1 g até cerca de 100 mg, sendo o mais preferível cerca de 0,1 a cerca de 100 mg de composto de Fórmula I. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêutico adequado.

Conforme aqui usado, o termo "paciente" refere-se a um mamífero, tal como um rato, cobaia, ratazana, cão ou ser humano. É compreendido que o paciente preferido é um ser humano.

Conforme aqui usados, os termos "tratando" ou "tratar" ou "tratamento" significam, cada um deles, aliviar sintomas, eliminar a causa numa base quer temporária quer permanente, ou prevenir ou abrandar o aparecimento de sintomas da desordem nomeada. Como tal, os métodos desta invenção abrangem a administração não só terapêutica mas também profiláctica.

Conforme aqui usado, o termo "quantidade eficaz" refere-se à quantidade de um composto de Fórmula I que é eficaz, na administração de dose única ou múltipla a um paciente, no tratamento do paciente que sofre da desordem indicada.

Uma quantidade eficaz pode ser prontamente determinada pelo técnico de diagnóstico assistente, como um perito na técnica, pelo uso de técnicas conhecidas e por observação de resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade terapeuticamente eficaz ou dose, numerosos factores são considerados pelo técnico de diagnóstico assistente, incluindo, mas sem constituir limitação: a espécie de mamífero; seu tamanho, idade e saúde geral; a doença ou desordem específica envolvida; o grau, envolvimento ou severidade da doença ou

desordem; a resposta do paciente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; a biodisponibilidade característica da preparação administrada; o regime de dose seleccionado; o uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

O composto de Fórmula I pode ser administrado por uma variedade de vias incluindo as vias oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, bucal ou intranasal. Alternativamente, o composto de Fórmula I pode ser administrado por infusão contínua. Uma dose diária típica conterà desde cerca de 0,005 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do composto de Fórmula I. Preferivelmente, as doses diárias serão cerca de 0,005 mg/kg a cerca de 5 mg/kg, mais preferivelmente desde cerca de 0,005 mg/kg até cerca de 2 mg/kg.

As dosagens das drogas usadas nas combinações aqui estabelecidas, devem também, na análise final, ser reguladas pelo médico encarregado do caso, usando conhecimento das drogas, das propriedades das drogas em combinação conforme determinado em ensaios clínicos, e das características do paciente, incluindo doenças diferentes daquela para a qual o médico determina o tratamento do paciente.

Os ingredientes inertes e a maneira da formulação das composições farmacêuticas por adjunção são convencionais. Os métodos usuais de formulação usados em

ciência farmacêutica podem ser aqui usados. Todos os tipos usuais de composições podem ser usados, incluindo comprimidos, comprimidos mascáveis, cápsulas, soluções, soluções parentéricas, sprays intranasais ou pós, trociscos, supositórios, pensos adesivos e suspensões. Em geral, as composições contêm desde cerca de 0,5% a cerca de 50% dos compostos no total, dependendo das doses desejadas e do tipo de composição a ser usada. A quantidade dos compostos, contudo, é melhor definida como a quantidade eficaz, quer dizer, a quantidade de cada composto que proporciona a dose desejada ao paciente com necessidade de tal tratamento.

Por exemplo, uma formulação pode incluir 1% de carboximetilcelulose sódica, 0,25% de polissorbato 80 e 0,05% de antiespumante Dow Corning Antifoam 1510-US em água purificada) através da via oral. Para a administração IV, pode ser usada uma composição de 5% de farmasolve, 0,4% de NaOH 1 N, 94,6% de dextrose 5% em água.

Lisboa, 31 de Dezembro de 2008

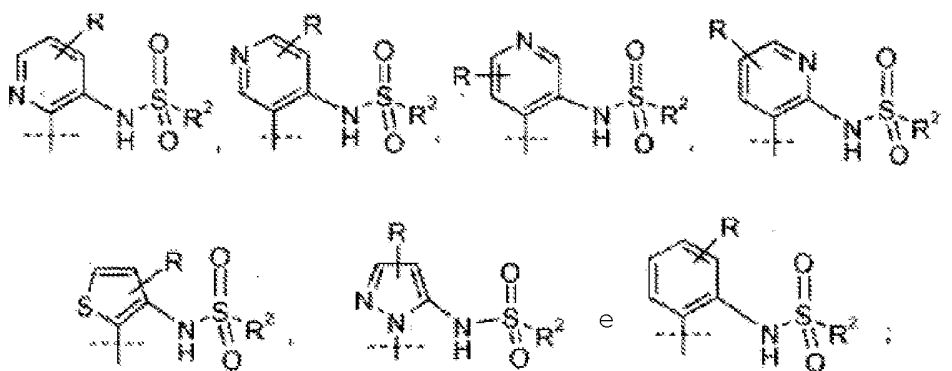
REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula I:



onde:

A é seleccionado do grupo constituído por



R é H, -COOH ou -CH₂COOH;

R¹ é fenilo facultativamente substituído por um primeiro substituinte seleccionado do grupo constituído por halo, ciano, acilo C₁-C₄, -COOH, -NHR³, alquilo C₁-C₂ substituído por -NHCH₃, -N(SO₂(alquil C₁-C₃))₂, -COOH, -CONH₂, ciano, hidroxí ou tetrazol-5-ilo, -OCH₂COOH, -SCH₂COOH, -C(O)CH₂CH₂COOH, -SO₂NH₂, tetrazol-5-ilo e 1,2,4-triazol-1-

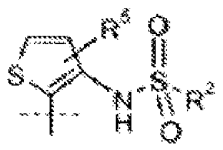
-ilo; facultativamente ainda substituído com um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por: halo, trifluorometilo, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, hidroxil, alquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, -NHCH₂CN, -OCH₂CN, -NHSO₂CH(CH₃)₂ e -C(O)NHR⁴; facultativamente ainda substituído com um terceiro substituinte seleccionado do grupo constituído por halo e ciano; facultativamente ainda substituído com um quarto substituinte seleccionado do grupo constituído por halo;

R² é alquilo C₁-C₄ ou dimetilamino;

R³ é -SO₂(alquil C₁-C₃), acilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ ou hidrogénio;

R⁴ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄ ou -SO₂(alquil C₁-C₄); ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 onde A é



3. Um composto de Fórmula 2 onde R² é isopropilo.

4. O composto ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. O composto ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-

-sulfonilamino)-tiofen-2-il]-bifenil-4-carboxílico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

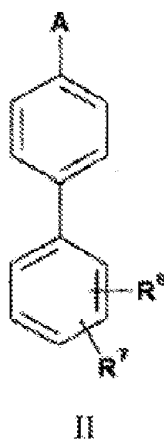
6. Uma formulação farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-5 em combinação com um agente de suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

7. Um composto de Fórmula I para uso como produto farmacêutico.

8. Um composto de Fórmula I para uso no tratamento da doença de Alzheimer.

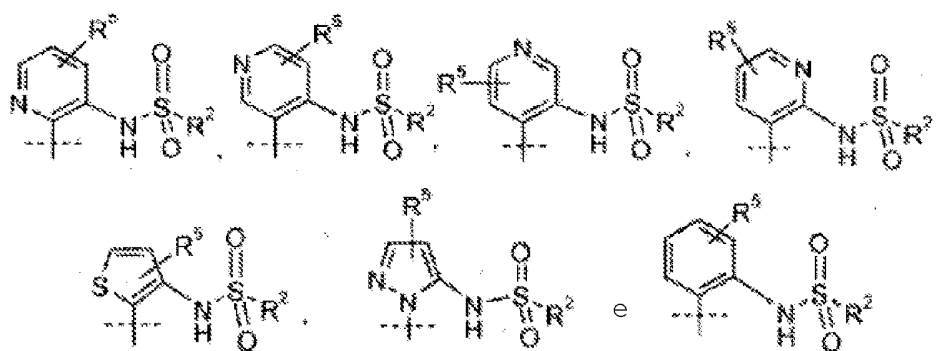
9. Um composto de Fórmula I para uso no tratamento da doença de Parkinson.

10. Um composto de Fórmula II:



onde:

A é seleccionado do grupo constituído por



R^2 é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou dimetilamino;

R^5 é H, halo, $-\text{COOR}^8$ ou $-\text{CH}_2\text{COOR}^8$;

R^6 é H, ciano, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halo, hidroxí, trifluorometilo ou metiltio;

R^7 é $-\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{SCH}_2\text{COOR}^9$ ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ substituído por $-\text{COOR}^9$;

R^8 e R^9 são cada um independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ com a condição de que pelo menos um dos R^8 e R^9 é diferente de hidrogénio;

ou um seu sal de adição de base.

Lisboa, 31 de Dezembro de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9833496 A
- WO 02098847 A
- WO 2006015827 A
- WO 2005040110 A
- EP 838448 A
- US 6303816 B
- EP 0583917 A1

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- HOLLMANN ; HEINEMANN. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1994, vol. 17, 31-108
- I. ITO et al. *J. Physiol.*, 1990, vol. 424, 533-543
- A. COPANI et al. *Journal of Neurochemistry*, 1992, vol. 58, 1199-1204
- GOULIAEV ; SENNING. *Brain Research Reviews*, 1994, vol. 19, 180-222
- P.L. ORNSTEIN et al. *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43, 4354
- X. LI et al. *Neuropharmacology*, 2001, vol. 40, 1028
- D.D. SCHOEPP ; TIZZANO et al. *Society for Neuroscience Abstracts*, 04 November 2000, vol. 26 (1-2), 528.19, 528.20
- MORRIS et al. *Arch. Neurol.*, 2001, vol. 58, 397-405
- PETERSEN et al. *Arch. Neurol.*, 1999, vol. 56, 303-308
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV. American Psychiatric Association, 1994
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10) (1992, World Health Organization, 1992
- *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 2-19
- J. JACQUES et al. *Enantiomers Racemates, and Resolutions*. John Wiley and Sons, Inc, 1981
- E.L. ELIEL ; S.H. WILEN. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley-Interscience, 1994
- SUZUKI, A. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1999, vol. 576, 147-188
- MIYAURA ; SUZUKI. *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, 2457-2483
- LAROCK, R. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishing, Inc, 1989
- BARKER, J. M. et al. *Synthetic Communications*, 1995, vol. 25 (23), 3729-3734
- CAMPAIGNE, E. ; MONROE, P. A. *J.A.C.S.*, 1954, vol. 76, 2447-2450
- HAMILL et al. *Pflügers Arch.*, 1981, vol. 391, 85-100
- Experimental Approaches to Anxiety and Depression. PORSOLT ; LENE GRE et al. *Behavioural Models of Depression*. John Wiley & Sons Ltd, 1992, 73-85