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

(21) **PI0709101-0 A2**

BRPI0709101A2

(22) Data de Depósito: 22/03/2007
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)

(51) Int.Cl.:
C07D 249/12 2006.01
A61K 31/4196 2006.01
A61K 31/427 2006.01
A61K 31/4439 2006.01
A61K 31/444 2006.01
A61K 31/497 2006.01
A61K 31/501 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61K 31/538 2006.01
A61P 7/02 2006.01
A61P 9/10 2006.01
A61P 11/00 2006.01
A61P 35/00 2006.01
C07D 401/04 2006.01
C07D 403/04 2006.01
C07D 405/14 2006.01
C07D 409/04 2006.01
C07D 413/14 2006.01
C07D 417/04 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE TRIAZOLONA E MEDICAMENTO E AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO COMPREENDENDO OS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2006 JP 2006-083486, 12/06/2006 JP 2006-162594, 10/08/2006 JP 2006-218819, 29/03/2006 US 60/786,687, 15/06/2006 US 60/804,878, 24/03/2006 JP 2006-083486, 12/06/2006 JP 2006-162594, 10/08/2006 JP 2006-218819, 15/06/2006 US 60/804,878, 24/03/2006 JP 2006-083486, 10/08/2006 JP 2006-218819, 29/03/2006 US 60/786,687, 15/06/2006 US 60/804,878

(73) Titular(es): Eisai R&D Management Co., LTD

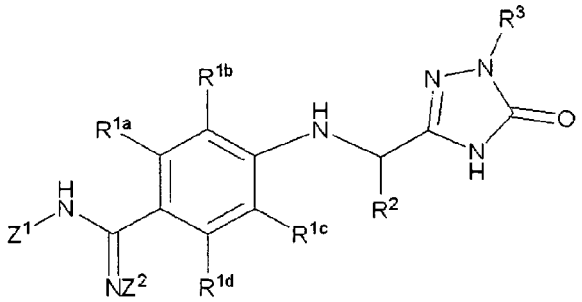
(72) Inventor(es): Atsushi Inoue, Fumiyoshi Matsuura, Hiroshi Azuma, Kazutomi Kusano, Kimiyo Tabata, Richard Clark, Shinsuke Hitota, Tadashi Nagakura, Takao Omae, Tatsuo Horizoe, Zakunobu Kira

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007055813 de 22/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/111212de 04/10/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE TRIAZOLONA E MEDICAMENTO E AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO COMPREENDO OS MESMOS. Um composto representado pela seguinte fórmula geral (1), sais deste ou hidratos do anterior é um novo composto útil para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas com a formação de trombo, e que é mais seguro com estabilidade físico-química adequada em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} cada qual independentemente representa hidrogênio, etc.; R^2 representa opcionalmente fenila substituida, etc.; R^3 representa opcionalmente C6-1O arila substituida, etc.; e Z^1 e Z^2 cada qual independentemente representa hidrogênio.



Pet n°-020080044939/RJ
(21/11/08)

PI0709101-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE TRIAZOLONA E MEDICAMENTO E AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO COMPREENDO OS MESMOS".**

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a novos derivados de triazolona que são úteis como medicamentos, a seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou hidratos destes, e a agentes terapêuticos ou profiláticos para doenças associadas com formação de trombo compreendendo os mesmos como ingredientes ativos.

Antecedentes da Invenção

Organismos vivos com vasos sangüíneos danificados evitam a morte por hemorragia por rápida produção de trombina. Entretanto, produção excessiva de trombina devido à reação inflamatória em vasos sangüíneos danificados causa trombose, que prejudica a função de órgãos essenciais. Inibidores de trombina tais como heparina e warfarina, que inibem a produção de trombina ou diretamente bloqueiam a atividade de trombina, foram por muito tempo utilizados como anticoagulantes para tratar ou prevenir a trombose. Além disso, não pode ser dito que tais medicamentos são muito satisfatórios de um ponto de vista médico, e esforços continuam em todo o mundo para pesquisa e desenvolvimento de novos anticoagulantes oralmente administráveis com excelente resposta de dose e baixo risco de sangramento.

O mecanismo de coagulação sangüínea foi classificado em duas séries de reação, a "série de reação de coagulação intrínsica" que começa com ativação de fator XII (FXII) em contato com substâncias negativamente carregadas, e a "série de reação de coagulação extrínsica" que é obtida por fator de tecido (TF) e fator VII (FVII). Visto que a patologia de início de trombose está associada com expressão específica de TF, foi sugerido que a coagulação extrínsica é de maior importância. Compostos que inibem o fator de coagulação VIIa, que é o mais distante na trilha de coagulação extrínsica da cascata de coagulação, são supostos terem uso potencial como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas com formação de

trombo, tais como trombose, em que o mecanismo de coagulação extrínsico desempenha uma parte.

Como compostos que inibem o fator de coagulação VIIa são conhecidos na técnica anterior derivados de amidinonaftol (veja documento de não-patente 1), derivados de amidino (veja documento de Patente 1), derivados de dipeptídeo de N-sulfonila (veja documento de Patente 2), derivados de 6-[[(alil)óxi]metil]naftaleno-2-carboxiimidamida (veja documento de Patente 3) e derivados de fenilglicina (Documentos de Patente 4 e 5).

Entretanto, estes compostos conhecidos são inadequados do ponto de vista de atividade de inibição contra o fator de coagulação VIIa, efeitos de coagulação sangüínea e efeitos de coagulação sangüínea.

Documento de não-patente 1 Tetrahedron, 55, p. 6219, 1999

Documento de Patente 1 EP 1078917

Documento de Patente 2 WO 00/58346

Documento de Patente 3 WO 00/66545

Documento de Patente 4 WO 00/35858

Documento de Patente 5 WO 00/41531

Descrição da Invenção

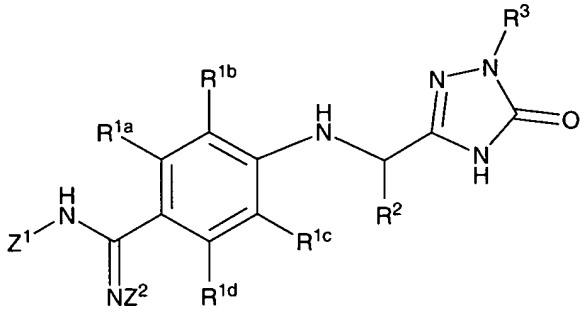
É um objetivo da presente invenção, que foi realizado considerando os problemas anteriormente mencionados da técnica anterior, fornece novos derivados de triazolona tendo atividade inibitória de serina protease, e atividade inibitória particularmente excelente contra o fator de coagulação VIIa, bem como seus sais farmacologicamente aceitáveis e hidratos destes, e agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas com formação de trombo, que empregam os anteriores.

Como resultado de muita pesquisa aplicada considerando as circunstâncias descritas acima, os presentes inventores foram bem-sucedidos em sintetizar novos derivados de triazolona tendo uma estrutura química específica, e completaram esta invenção descobrindo que estes compostos possuem excelente atividade inibitória contra o fator de coagulação VIIa, e particularmente eles são úteis como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas com a formação de trombo. Em outras

palavras, a presente invenção fornece o seguinte [1]-[34].

[1] Composto representado pela fórmula geral (1), ou um sal deste ou um hidrato do anterior:

Fórmula Química 1



(1)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} cada qual independentemente representa hidrogênio, hidroxila, C_{1-6} alquila ou halogênio;

R^2 representa C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo A1 abaixo, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo ou um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo;

R^3 representa a grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo ou um heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo; e

Z^1 e Z^2 representam hidrogênio,

onde o Grupo A1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, nitro, oxo, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C3-8 cicloalquila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C3-8 cicloalquilóxi opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{2-6} alquinilóxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, C_{6-10} arila opcionalmente

tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{6-10} arilóxi opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, heteroarilóxi de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo representado pela fórmula $-NR^{1t}-R^{2t}$ e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{3t}$,

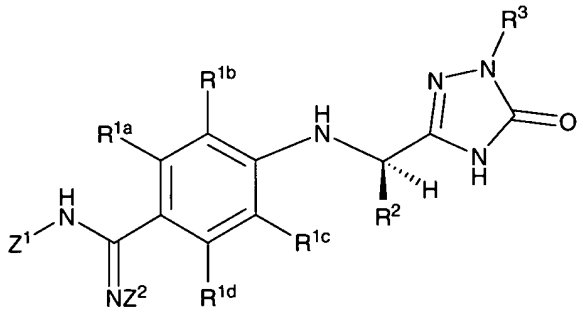
onde R^{1t} e R^{2t} cada qual independentemente representa hidrogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-7} alquilcarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-7} alcoxicarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{1-6} alquilsulfonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, carbamoila, aminossulfonila, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, e R^{3t} representa hidroxila, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo ou di(C_{1-6} alquil)amino opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo,

onde o Grupo B1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, C3-8 cicloalquila, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, carbamoila, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo C1 abaixo e heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo C1 abaixo,

onde o Grupo C1 consiste em halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi.

[2] Composto representado pela fórmula geral (1-1), ou um sal deste ou um hidrato do anterior:

Fórmula Química 2

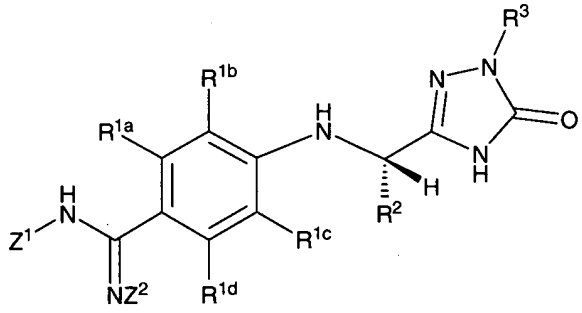


(1-1)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 possuem as mesmas definições como R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 na reivindicação 1.

[3] Composto representado pela fórmula geral (1-2), um sal deste ou um hidrato do anterior:

Fórmula Química 3



(1-2)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 possuem as mesmas definições como R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 na reivindicação 1.

[4] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [3] acima, ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} são cada qual independentemente hidrogênio, flúor ou hidroxila.

[5] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é fenila opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo, piridila opcionalmente tendo

1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo ou um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C_{2-7} alquilcarbonila,

onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila.

[6] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é fenila opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C_{2-7} alquilcarbonila,

onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila.

[7] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é fenila opcionalmente tendo 2 ou 3 substituintes selecionados do Grupo D3 abaixo,

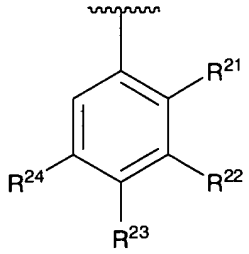
onde o Grupo D3 consiste em flúor, cloro, metila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D4 abaixo, etila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D4 abaixo, vinila, etinila, metóxi

opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, 1-propilóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, alilóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi e acetila,

onde o Grupo D4 consiste em hidroxila, flúor, ciano, metóxi, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonila e dimetilaminocarbonila.

[8] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 4



em que R^{21} representa hidrogênio, flúor ou cloro;

R^{22} representa hidrogênio, hidroxila, metila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, etila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D5 abaixo, 1-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, alilóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi ou acetila;

R^{23} representa hidrogênio, flúor, hidroxila, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo ou 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo; e

R^{24} representa hidrogênio, flúor, hidroxila, metila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, etila, vinila, etinila, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo,

etóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, 2-propilóxi ou alilóxi,

onde o Grupo D5 consiste em hidroxila, flúor, ciano, metóxi, dimetilamino, dimetilaminocarbonila, 2-fluoroetóxi e 2-hidroxietóxi,

onde o Grupo D6 consiste em flúor, ciano, metóxi, dimetilamino, metilaminocarbonila e dimetilaminocarbonila,

onde o Grupo D7 consiste em hidroxila, flúor, ciano e etóxi tendo um metóxi.

[9] Composto de acordo com [8], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{21} é hidrogênio ou flúor.

[10] Composto de acordo com [8] ou [9], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{22} é hidrogênio, hidroxila, cianometila, metoximetila, metóxi, dimetilaminocarbonilmetóxi, etóxi, 2-fluoroetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-metoxietóxi, 2-(dimetilamino)etóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi, fluorometóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-fluoroetoximetila ou 2-hidroxietoximetila.

[11] Composto de acordo com qualquer um de [8] a [10], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{23} é hidrogênio, flúor, metóxi, cianometóxi, etóxi, 2-propilóxi ou 2-metoxietóxi.

[12] Composto de acordo com qualquer um de [8] a [11], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{24} é hidrogênio, hidroxila, metila, metoximetila, etila, vinila, etinila, metóxi, etóxi ou 2-fluoroetóxi.

[13] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é piridila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C_{2-7} alquilcarbonila,

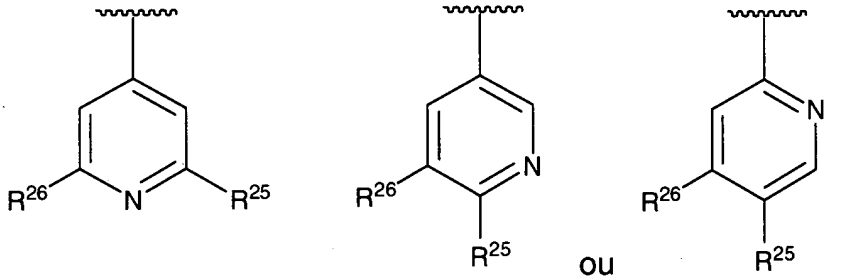
onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila.

[14] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é piridila tendo 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi.

[15] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é piridila tendo 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em metila, metóxi e etóxi.

[16] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 5



em que R^{25} representa metila ou metóxi; e R^{26} representa metóxi ou etóxi.

[17] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

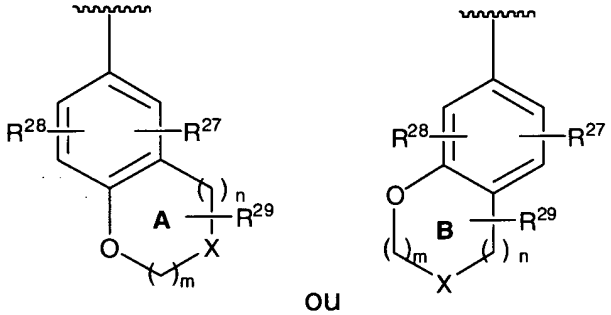
onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C_{2-7} alquilcarbonila,

onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6}

alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila.

[18] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [4], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 6



ou

em que R^{27} representa hidrogênio ou halogênio;

R^{28} representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou C_{2-7} alquilcarbonila;

R^{29} representa hidrogênio, ciano, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou carbamoila;

X representa carbono opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, nitrogênio opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D8 abaixo ou oxigênio;

m representa um número inteiro de 0-3 e n representa um número inteiro de 0-2, com a condição de que a soma de m e n seja 1-4; e

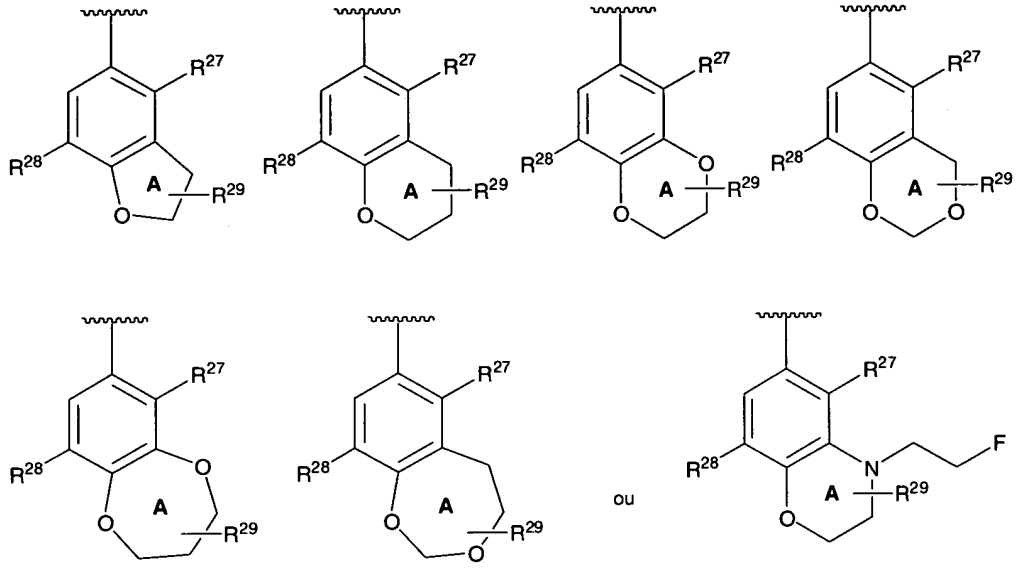
Os anéis A e B opcionalmente contém uma ligação dupla no anel e opcionalmente possuem um grupo oxo no anel,

onde o Grupo D8 consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_{1-6} alcóxi, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e C_{1-6} alquila opcionalmente tendo halogênio.

[19] Composto de acordo com [18], ou um sal deste ou um hidra-

to do anterior, em que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 7



em que R^{27} representa hidrogênio ou halogênio;

R^{28} representa hidrogênio, hidroxila, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou C_{2-7} alquilcarbonila;

R^{29} representa hidrogênio, ciano, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou aminocarbonila; e

O anel A opcionalmente possui um grupo oxo no anel,

onde o Grupo D8 consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_{1-6} alcóxi, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, e C_{1-6} alquila opcionalmente tendo halogênio.

[20] Composto de acordo com [19], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{28} é metila, etila, metóxi, etóxi, vinila ou etinila.

[21] Composto de acordo com [19] ou [20], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^{29} é hidrogênio.

[22] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [21], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^3 é fenila opcionalmente tendo

1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, N-oxipiridila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, N-C_{1-6} alquilpiridínio opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirazinila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, piridazinila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirimidinila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirazolila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, tienila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo, com a condição de que quando R^3 for N-C_{1-6} alquilpiridínio, R^3 forma um par de íon com um ânion na molécula,

onde o Grupo E1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, um grupo representado pela fórmula -NH-R^{21t} e um grupo representado pela fórmula -CO-R^{31t};

onde R^{21t} representa hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-7} alquilcarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E2 abaixo, C_{2-7} alcoxicarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E2 abaixo, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamoila ou aminossulfonila, e R^{31t} representa hidroxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino ou di(C_{1-6} alquil)amino),

onde o Grupo E2 consiste em hidroxila, C_{1-6} alcóxi e C3-8 cicloalquila.

[23] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [21], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^3 é fenila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, N-oxipiridila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirazinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo

E3 abaixo, piridazinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirimidinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, tienila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo,

onde o Grupo E3 consiste em halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, um grupo representado pela fórmula -NH-R^{22t},

onde R^{22t} representa hidrogênio ou C_{2-7} alcoxicarbonila, e um grupo representado pela fórmula -CO-R^{32t},

onde R^{32t} representa hidroxila, C_{1-6} alcóxi ou amino.

[24] Composto de acordo com qualquer um de [1] a [21], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, em que R^3 é fenila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E4 abaixo, piridila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E5 abaixo, N-oxipiridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazolila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E4 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo, tienila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo,

onde o Grupo E4 consiste em metóxi, carboxila, carbamoila, metoxicarbonila e metoxicarbonilamino,

onde o Grupo E5 consiste em flúor, metila, metóxi e amino.

[25] Medicamento compreendendo composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior.

[26] Agente terapêutico e/ou profilático para uma doença associada com a formação de trombo, compreendendo composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior.

[27] Um agente terapêutico e/ou profilático para uma doença selecionada do Grupo F1 abaixo, compreendendo composto de acordo com

qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior.

onde o Grupo F1 consiste em trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular, síndrome da coagulação intravascular disseminada e tumor maligno.

[28] Um agente terapêutico e/ou profilático para uma doença selecionada do Grupo F2 abaixo, compreendendo composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior,

onde o Grupo F2 consiste em trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular e síndrome da coagulação intravascular disseminada.

[29] Método para o tratamento e/ou prevenção de uma doença associada com a formação de trombo, que envolve a administração de uma dose farmacologicamente eficaz do composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior.

[30] Método para o tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada do Grupo F1 abaixo, que envolve a administração de uma dose farmacologicamente eficaz do composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior,

onde o Grupo F1 consiste em trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular, síndrome da coagulação intravascular disseminada e tumor maligno.

[31] Método para o tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada do Grupo F2 abaixo, que envolve a administração de uma dose farmacologicamente eficaz do composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior,

onde o Grupo F2 consiste em trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular e síndrome da coagulação intravascular disseminada.

[32] Emprego do composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, para a produção de um agente terapêutico e/ou profilático para uma doença associada com a formação de trombo.

[33] Emprego do composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, para a produção de um agente terapêutico e/ou profilático para uma doença selecionada do Grupo F1 abaixo.

onde o Grupo F1 consiste em trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular, síndrome da coagulação intravascular disseminada e tumor maligno.

[34] Emprego do composto de acordo com qualquer um de [1] a [24], ou um sal deste ou um hidrato do anterior, para a produção de um agente terapêutico e/ou profilático para uma doença selecionada do Grupo F2 abaixo.

onde o Grupo F2 consiste em trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular e síndrome da coagulação intravascular disseminada.

Os compostos da invenção possuem excelente efeitos de inibição contra o fator de coagulação VIIa e excelentes efeitos anticoagulantes, e são portanto úteis como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas com a formação de trombo (Por exemplo, trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular ou síndrome da coagulação intravascular disseminada) (Johannes Ruef & Hugo A Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs (2003) 12 (5): 781-797).

As substâncias com efeitos de inibição contra o fator de coagulação VIIa foram também reportadas para exibir a redução e extinção de metastase de tumor maligno. Desse modo, os compostos da presente invenção

que possuem excelentes efeitos de inibição contra o fator de coagulação VIIa são também úteis como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para tumores malignos e similar(es) (Mattias Belting e outro, Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling, Nature Medicine (2004) 10 (5): 502-509; X Jiang e outro, Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex promotes cellular signaling e migration of human breast cancer cells, J Thromb Haemost, (2004) 2: 93-101; Hembrough TA. Swartz GM. Papathanassiu A. Vlasuk GP. Rote WE. Green SJ. Pribluda VS., Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis e tumor growth through a non-hemostatic mechanism. Cancer Research (2003) 63 (11): 2997 - 3000).

Uma vez que os compostos da invenção possuem excelentes efeitos de supressão contra a coagulação sangüínea, e são mais seguros com estabilidade físico-química adequada, eles são úteis como medicamentos, e especialmente como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas com a formação de trombo.

Melhores Métodos para realizar a invenção

A presente invenção será agora explicada em detalhes.

1) o composto representado pela fórmula geral (1).

Em toda a presente especificação, as fórmulas estruturais para os compostos mostrará apenas um isômero específico por conveniência, porém a invenção inclui todos os isômeros tais como isômeros geométricos, isômeros ópticos, estereoisômeros e tautômeros envolvidos pelas estruturas de composto, bem como suas misturas de isômeros, e os compostos podem portanto ser qualquer dos isômeros ou suas misturas, sem ser limitados às fórmulas mostradas por conveniência. Os compostos da invenção podem portanto ser na forma racêmica ou opticamente ativos, ambos os quais são incluídos sem restrições de acordo com a invenção. Cristais polimórficos também existem, e pode ser empregado qualquer forma de cristal ou uma mistura desta sem quaisquer restrições, ao mesmo tempo que os compostos da invenção incluem igualmente formas hidratadas e anidrosas.

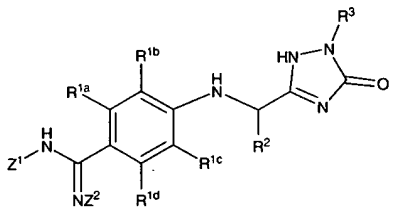
2) o composto representado pela fórmula geral (1-1) e (1-2).

Em toda a presente especificação, as fórmulas estruturais para

os compostos mostrarão apenas um isômero específico por conveniência, porém a invenção inclui todos os isômeros tais como isômeros geométricos, estereoisômeros e tautômeros envolvidos pelas estruturas de composto, bem como suas misturas de isômero, e os compostos podem portanto ser qualquer dos isômeros ou suas misturas, sem ser limitados às fórmulas mostradas por conveniência. Cristais polimórficos também existem, e pode ser empregado qualquer forma de cristal ou uma mistura destes sem quaisquer restrições, ao mesmo tempo em que os compostos da invenção incluem ambas as formas hidratadas e anidrosas.

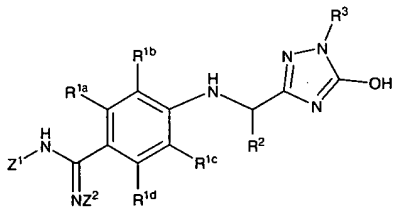
O tautômero representado pela fórmula geral (1) inclui os compostos representados pela fórmula geral (1a) e (1b);

Fórmula Química 8



(1a)

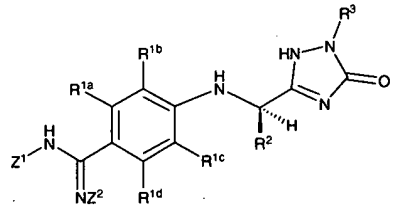
e



(1b)

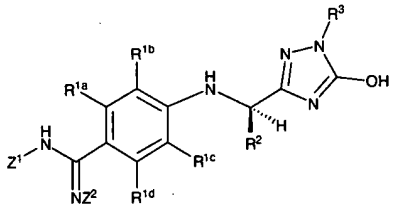
O tautômero representado pela fórmula geral (1-1) inclui os compostos representados pela fórmula geral (1a-1) e (1b-1);

Fórmula Química 9



(1a-1)

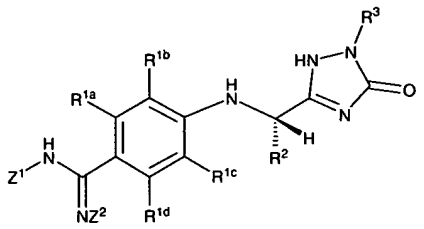
e



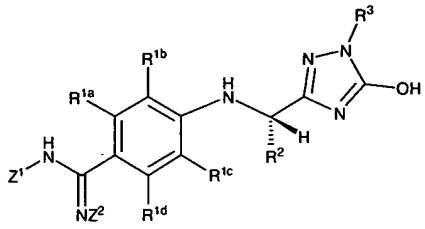
(1b-1)

O tautômero representado pela fórmula geral (1-2) inclui os compostos representados pela fórmula geral (1a-2) e (1b-2);

Fórmula Química 10



(1a-2) e



(1b-2) .

As definições dos termos e símbolos empregados em toda a presente especificação serão agora explicadas, antes de uma descrição mais detalhada da invenção.

O termo "doença associada com a formação de trombo" não é particularmente restrito já que é uma doença no início causada direta ou indiretamente pela formação de trombo, e como exemplos específicos podem ser mencionadas trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular, síndrome da coagulação intravascular disseminada e tumor maligno, e preferivelmente trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular e síndrome da coagulação intravascular disseminada.

"Halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo. Como exemplos preferidos de "halogênio" podem ser mencionados flúor e cloro.

O termo "C_{1-6} alquila" refere-se a um grupo C_{1-6} alquila de cadeia reta ou ramificada, e como exemplos específicos podem ser mencionados metila, etila, 1-propila (n-propila), 2-propila (i-propila), 2-metil-1-propila (i-butila), 2-metil-2-propila (t-butila), 1-butila (n-butila), 2-butila (s-butila), 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-2-butila, 3-metil-2-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2-metil-3-pentila, 3-metil-3-pentila, 2,3-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2,2-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, 3,3-dimetil-2-butila e 2,3-dimetil-2-butila.

O termo "C_{2-6} alquenila" refere-se a um grupo C_{2-6} alquenila de cadeia reta ou ramificada contendo uma ligação dupla, e como exemplos específicos podem ser mencionados vinil(etenil), alil(2-propenil), 1-propenila,

isopropenil(1-metilvinil), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, pentenila e hexenila.

O termo "C_{2-6} alquinila" refere-se a um grupo alquinila de cadeia reta ou ramificada contendo uma ligação tripla, e como exemplos específicos podem ser mencionados etinila, 1-propinila, 2-propinila, butinila, pentinila e hexinila.

O termo "C3-8 cicloalquila" refere-se a um grupo de hidrocarboneto alifático saturado monocíclico C3-8, e como exemplos específicos podem ser mencionados ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

O termo "C_{6-10} arila" refere-se a um grupo de hidrocarboneto cíclico aromático C6-10, e como exemplos específicos podem ser mencionados fenila e naftila.

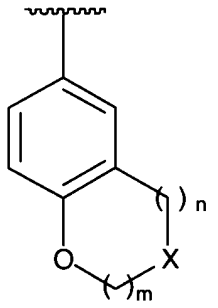
O termo "heteroarila de 5 a 10 membros" refere-se a um grupo cíclico aromático tendo 5 a 10 átomos compondo o anel e contendo de 1 a 5 heteroátomos entre os átomos compondo o anel, e como exemplos específicos podem ser mencionados furila, tienila, pirrolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, isooxazolila, isotiazolila, furazanila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, triazinila, purinila, pteridinila, quinolila, isoquinolila, naftilidinila, quinoxalinila, cinolinila, quinazolinila, ftaladinila, imidazopiridila, imidazotiazolila, imidazooxazolila, benzotiazolila, benzooxazolila, benzoimidazolila, indolila, isoindolila, indazolila, pirrolopiridila, tienopiridila, furopiridila, benzotiadiazolila, benzooxadiazolila, piridopirimidinila, benzofurila, benzotienila, benzo[1,3]dioxol, tienofurila, N-oxipiridila e N-C_{1-6} alquilpiridínio.

O termo "grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros" refere-se a (5) um grupo cíclico não-aromático (1) tendo 5 ou 6 átomos compondo o anel, (2) contendo 1 ou 2 heteroátomos entre os átomos compondo o anel, (3) opcionalmente contendo 1 ou 2 ligações duplas no anel e (4) opcionalmente contendo 1 ou 2 grupos oxo (carbonil) no anel, e como exemplos específicos podem ser mencionados pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetraidrofurila, tetraidropiranila, piridonila e diidropirazinila.

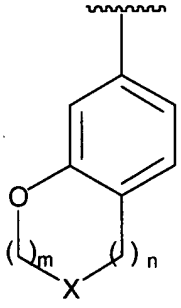
O termo "heterociclo de 5 a 8 membros" refere-se a um anel (1) tendo 5-8 átomos compondo o anel, (2) contendo 1 ou 2 heteroátomos entre os átomos compondo o anel, (3) opcionalmente contendo 1 ou 2 ligações duplas no anel e (4) opcionalmente contendo 1 ou 2 grupos oxo (carbonil) no anel, e como exemplos específicos podem ser mencionados anel de pirrolidina, anel de piperidina, anel de azepano, anel de azocano, anel de piperazina, anel de diazepano, anel de diazocano, anel de morfolina, anel de tiomorfolina, anel de tetraidrofurano, anel de tetraidropirano, anel de oxepano, anel de dioxano, anel de dioxepano, anel de diidrofurano, anel de tetraidrotiofeno, anel de tetraidrotiopirano, anel de oxazolidina, anel de tiazolidina, anel de piridona e anel de diidropirazina.

O termo "grupo cíclico benzeno-fundido de 9 a 12 membros" refere-se a um grupo cíclico compreendendo um "heterociclo de 5 a 8 membros" como definido acima fundido com um grupo fenila, e como exemplos específicos preferidos podem ser mencionados grupos representados pela fórmula:

Fórmula Química 11

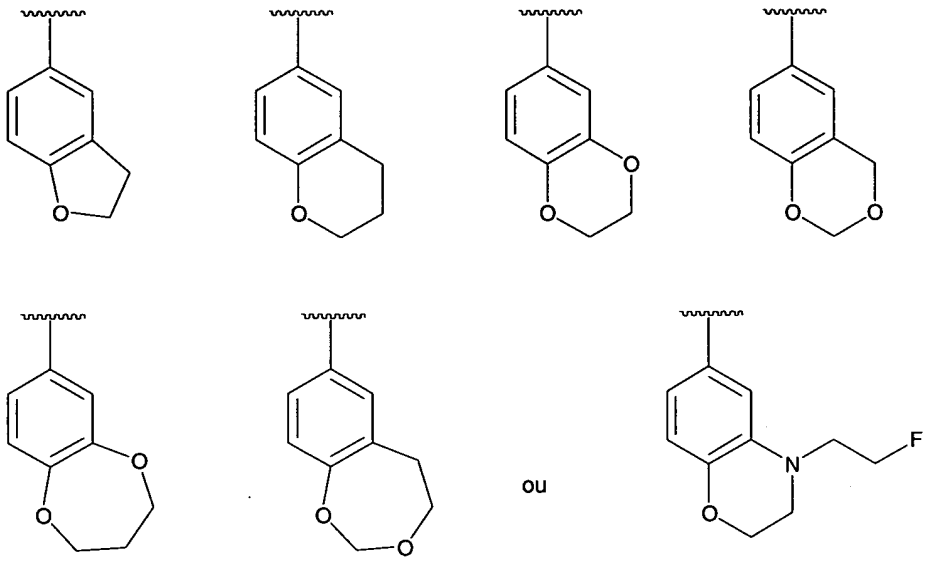


ou



(em que os símbolos são como acima definidos), e mais preferivelmente grupos representados pela fórmula:

Fórmula Química 12



O termo "C_{1-6} alcóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metóxi, etóxi, 1-propilóxi, 2-propilóxi, 2-metil-1-propilóxi, 2-metil-2-propilóxi, 1-butilóxi, 2-butilóxi, 1-pentilóxi, 2-pentilóxi, 3-pentilóxi, 2-metil-1-butilóxi, 3-metil-1-butilóxi, 2-metil-2-butilóxi, 3-metil-2-butilóxi, 2,2-dimetil-1-propilóxi, 1-hexilóxi, 2-hexilóxi, 3-hexilóxi, 2-metil-1-pentilóxi, 3-metil-1-pentilóxi, 4-metil-1-pentilóxi, 2-metil-2-pentilóxi, 3-metil-2-pentilóxi, 4-metil-2-pentilóxi, 2-metil-3-pentilóxi, 3-metil-3-pentilóxi, 2,3-dimetil-1-butilóxi, 3,3-dimetil-1-butilóxi, 2,2-dimetil-1-butilóxi, 2-etil-1-butilóxi, 3,3-dimetil-2-butilóxi e 2,3-dimetil-2-butilóxi.

O termo "C3-8 cicloalquilóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "C3-8 cicloalquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, cicloexilóxi, cicloeptilóxi e ciclooctilóxi.

O termo "C_{2-6} alquenilóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "C_{2-6} alquenila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados vinilóxi (etenilóxi), alilóxi (2-propenilóxi), 1-propenilóxi, isopropenilóxi (1-metilvinilóxi), 1-butenilóxi, 2-butenilóxi, 3-butenilóxi, pentenilóxi e hexenilóxi.

O termo "C_{2-6} alquinilóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "C_{2-6} alquinila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados etinilóxi, 1-propinilóxi, 2-propinilóxi, bu-

tinilóxi, pentinilóxi e hexinilóxi.

O termo "C_{1-6} alquiltio" refere-se a um grupo consistindo em um grupo tio ligado a "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metiltio, etiltio, 1-propiltio, 2-propiltio, butiltio e pentiltio.

O termo "C_{1-6} alquilsulfinila" refere-se a um grupo consistindo em um grupo sulfinila ligado a "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metilsulfinila, etilsulfinila, 1-propilsulfinila, 2-propilsulfinila, butilsulfinila e pentilsulfinila.

O termo "C_{1-6} alquilsulfonila" refere-se a um grupo consistindo em um grupo sulfonila ligado a "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metilsulfonila, etilsulfonila, 1-propilsulfonila, 2-propilsulfonila, butilsulfonila e pentilsulfonila.

O termo "C_{2-7} alquilcarbonila" refere-se a um grupo consistindo em um grupo carbonila ligado a "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados acetila, propionila, isopropionila, butirila, isobutirila, valerila, isovalerila e pivaloíla.

O termo "C_{2-7} alcoxicarbonila" refere-se a um grupo consistindo em um grupo carbonila ligado a "C_{1-6} alcóxi" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metoxicarbonila, etoxicarbonila, 1-propiloxicarbonila e 2-propiloxicarbonila.

O termo "C_{6-10} arilóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "C_{6-10} arila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados fenilóxi, 1-naftilóxi e 2-naftilóxi.

O termo "heteroarilóxi de 5 a 10 membros" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "heteroarila de 5 a 10 membros" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados furilóxi, tienilóxi, pirrolilóxi, imidazolilóxi, piridilóxi e pirazinilóxi.

O termo "heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados pirrolidinilóxi, piperidinilóxi, morfolinilóxi,

tiomorfolinilóxi, tetraidrofurilóxi e tetraidropiranilóxi.

O termo "C_{1-6} alquilsulfonilóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "C_{1-6} alquilsulfonila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metilsulfonilóxi, etilsulfonilóxi, 1-propilsulfonilóxi, 2-propilsulfonilóxi, butilsulfonilóxi e pentilsulfonilóxi.

O termo "C_{6-10} arilmetila" refere-se a um grupo consistindo em metila ligada a "C_{6-10} arila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados benzila, 1-naftilmetila e 2-naftilmetila.

O termo "C_{6-10} arilamino" refere-se a um grupo consistindo em um grupo amino ligado a "C_{6-10} arila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados fenilamino, 1-naftilamino e 2-naftilamino.

O termo "mono(C_{1-6} alquil)amino" refere-se a um grupo consistindo em um grupo amino ligado a uma "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metilamino e etilamino.

O termo "di(C_{1-6} alquil)amino" refere-se a um grupo consistindo em um grupo amino ligado a duas "C_{1-6} alquila" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados dimetilamino e metiletilamino.

O termo "mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila" refere-se a um grupo consistindo em um grupo carbonila ligado a "mono(C_{1-6} alquil)amino" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados metilaminocarbonila e etilaminocarbonila.

O termo "di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila" refere-se a um grupo consistindo em um grupo carbonila ligado a "di(C_{1-6} alquil)amino" como acima definido, e como exemplos específicos podem ser mencionados dimetilaminocarbonila e metiletilaminocarbonila.

O termo "piridila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de piridina, e especificamente pode ser mencionado 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila.

O termo "N-oxipiridila" refere-se à "piridila" anteriormente mencionada tendo o nitrogênio no anel oxidado, e especificamente pode ser

mencionado N-óxi-2-piridila, N-óxi-3-piridila e N-óxi-4-piridila.

O termo "N-C_{1-6} alquilpiridínio" refere-se a um grupo cíclico consistindo na "C_{1-6} alquila" anteriormente mencionada ligada ao nitrogênio no anel da "piridila" anteriormente mencionada, e especificamente pode ser mencionado N-metil-2-piridínio, N-metil-3-piridínio e N-metil-4-piridínio. O grupo "N-C_{1-6} alquilpiridínio" anteriormente mencionado forma um par de íon com os ânions na molécula, e como exemplos de tais ânions podem ser mencionados íon de acetato e íon de trifluoroacetato.

O termo "pirazinila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de pirazina.

O termo "piridazinila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de piridazina, e especificamente podem ser mencionados 2-piridazinila e 3-piridazinila.

O termo "pirimidinila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de pirimidina, e especificamente podem ser mencionados 2-pirimidinila, 4-pirimidinila e 5-pirimidinila.

O termo "pirazolila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de pirazol, e especificamente podem ser mencionados 3-pirazolila, 4-pirazolila e 5-pirazolila.

O termo "imidazolila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de imidazol, e especificamente podem ser mencionados 2-imidazolila, 4-imidazolila e 5-imidazolila.

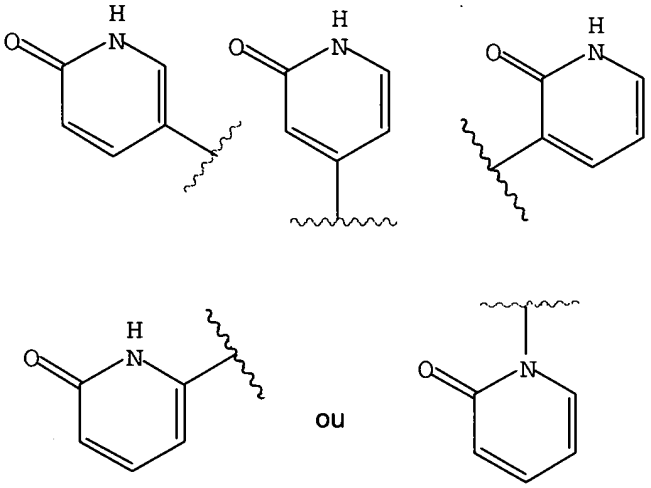
O termo "tiazolila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de tiazol, e especificamente podem ser mencionados 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolila.

O termo "tienila" refere-se a um grupo monovalente derivado

removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de tiofeno, e especificamente podem ser mencionados 2-tienila e 3-tienila.

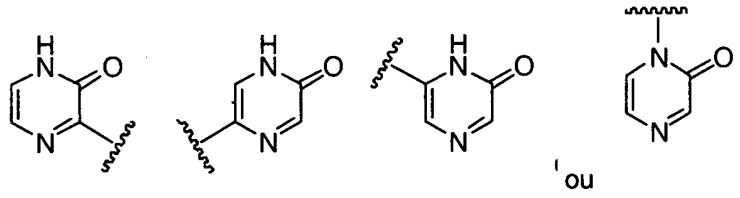
O termo "piridonila" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de piridona, e especificamente podem ser mencionados grupos representados pela fórmula:

Fórmula Química 13



O termo "diidropirazinila tendo um grupo oxo" refere-se a um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de diidropirazina, e tendo um grupo oxo (carbonil) no anel de diidropirazina, e especificamente podem ser mencionados grupos representados pela fórmula:

Fórmula Química 14



O termo "tetraidrofurilóxi" refere-se a um grupo consistindo em um grupo óxi ligado a "um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de tetraidrofurano", e especificamente podem ser mencionados 2-tetraidrofurilóxi e 3-tetraidrofurilóxi.

O termo "tetraidropiranilóxi" refere-se a um grupo consistindo em

um grupo óxi ligado a "um grupo monovalente derivado removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um anel de tetraidropirano", e especificamente podem ser mencionados 2-tetraidropiranilóxi, 3-tetraidropiranilóxi e 4-tetraidropiranilóxi.

O termo "opcionalmente tendo substituintes" significa que o composto pode ter um ou mais substituintes em qualquer combinação desejada em posições substituíveis.

Um "sal" como referido em toda a presente especificação não é particularmente restrito contanto que seja formado com o composto da invenção e seja farmacologicamente aceitável, e como exemplos podem ser mencionados sais de ácido inorgânico, sais de ácido orgânico, sais de base inorgânica, sais de base orgânica e sais de aminoácido acídico ou básico.

Como exemplos preferidos de sais de ácido inorgânico podem ser mencionados sais de ácido clorídrico, sais de ácido hidrobrômico, sais de ácido sulfúrico, sais de ácido nítrico e sais de ácido fosfórico, e como exemplos preferidos de sais de ácido orgânico podem ser mencionados sais de ácido acético, sais de ácido sucínico, sais de ácido fumárico, sais de ácido maléico, sais de ácido tartárico, sais de ácido cítrico, sais de ácido lático, sais de ácido esteárico, sais de ácido benzóico, sais de ácido metanossulfônico, sais de ácido etanossulfônico, sais de ácido p-toluenossulfônico e sais de ácido benzenossulfônico.

Como exemplos preferidos de sais de base inorgânica podem ser mencionados sais de metal de álcali tais como sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de cálcio e magnésio, e sais de alumínio e amônio, e como exemplos preferidos de sais de base orgânica podem ser mencionados sais de dietilamina, sais de dietanolamina, sais de meglumina e sais de N,N'-dibenziletilenodiamina.

Como exemplos preferidos de sais de aminoácido acídico podem ser mencionados sais de ácido aspártico e sais de ácido glutâmico, e como exemplos de sais de aminoácido básico podem ser mencionados sais de arginina, sais de lisina e sais de ornitina.

Cada substituinte dos compostos da presente invenção repre-

sentados pelas fórmulas acima (1), (1-1) e (1-2) é explicado abaixo.

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} cada qual independentemente representa hidrogênio, hidroxila, C_{1-6} alquila ou halogênio.

Como exemplos preferíveis de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d}, hidrogênio, flúor ou hidroxila é independentemente mencionado.

Como exemplos mais preferíveis de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d}, hidrogênio ou flúor é independentemente mencionado.

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} podem ser (1) todos são hidrogênio, (2) todos são substituintes diferente de hidrogênio ou (3) alguns são hidrogênio e os outros são substituintes diferentes de hidrogênio, e preferivelmente três ou quatro de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} são hidrogênio.

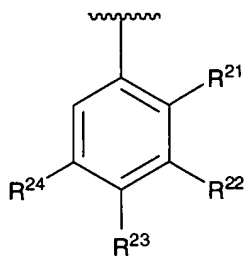
R^2 representa C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo ou um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo.

Como exemplos preferíveis de R^2, fenila opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo ou um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo é mencionado.

Como um exemplo preferível o qual R^2 é fenila opcionalmente tendo substituintes, fenila opcionalmente tendo 2 ou 3 substituintes selecionados do Grupo D3 abaixo é mencionado.

Como outro exemplo preferível o qual R^2 é fenila opcionalmente tendo substituintes, um grupo representado pela seguinte fórmula é mencionado:

Fórmula Química 15



em que R^{21} representa hidrogênio, flúor ou cloro;

R^{22} representa hidrogênio, hidroxila, metila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, etila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D5 abaixo, 1-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, alilóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi ou acetila;

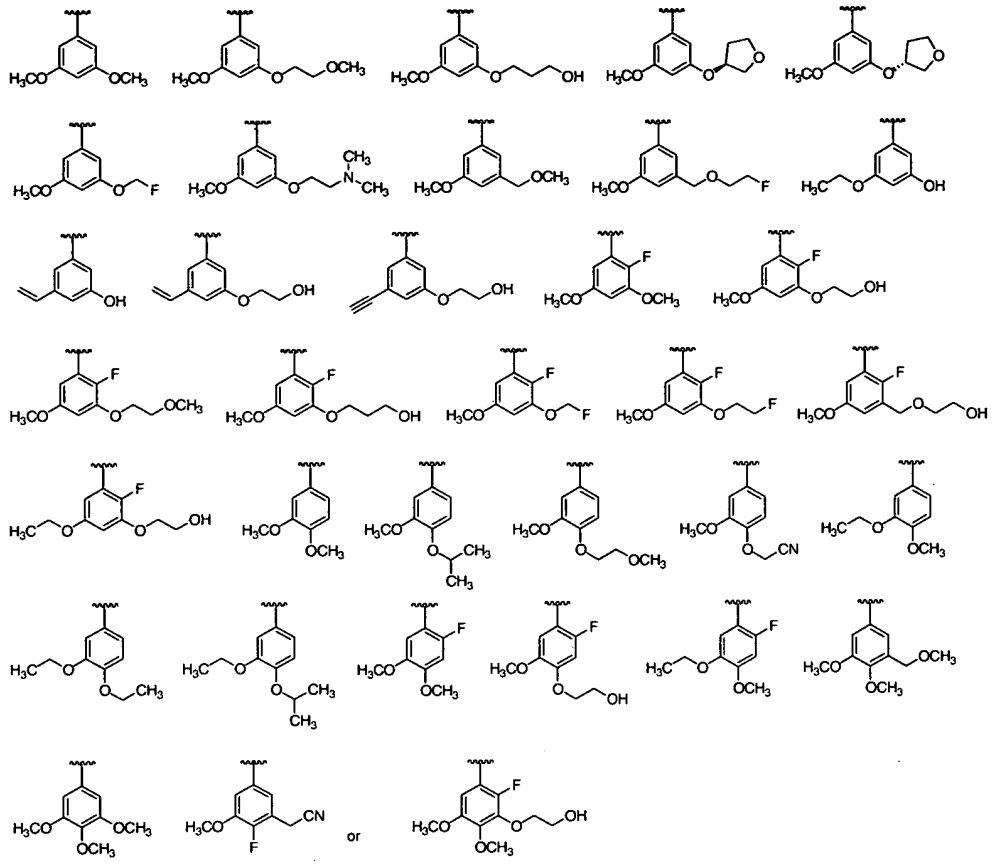
R^{23} representa hidrogênio, flúor, hidroxila, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo ou 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo; e

R^{24} representa hidrogênio, flúor, hidroxila, metila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, etila, vinila, etinila, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, 2-propilóxi ou alilóxi.

Como exemplos preferíveis de R^{21}, hidrogênio ou flúor é mencionado; Como exemplos preferíveis de R^{22}, hidrogênio, hidroxila, cianometila, metoximetila, metóxi, dimetilaminocarbonilmetóxi, etóxi, 2-fluoroetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-metoxietóxi, 2-(dimetilamino)etóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi, fluorometóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-fluoroetoximetila ou 2-hidroxietoximetila é mencionado; como exemplos preferíveis de R^{23}, hidrogênio, flúor, metóxi, cianometóxi, etóxi, 2-propilóxi ou 2-metoxietóxi é mencionado; e como exemplos preferíveis de R^{24}, hidrogênio, hidroxila, metila, metoximetila, etila, vinila, etinila, metóxi, etóxi ou 2-fluoroetóxi é mencionado.

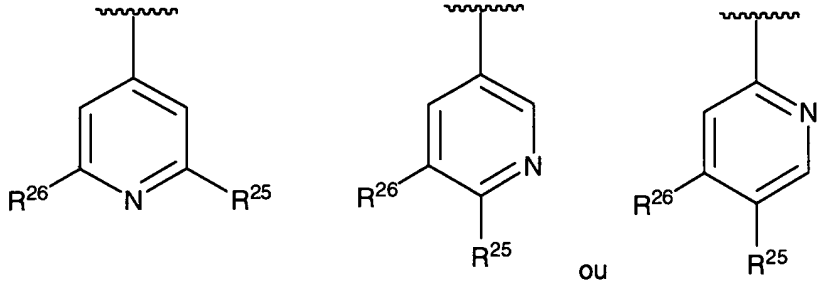
Como exemplos específicos preferíveis o qual R^2 é fenila opcionalmente tendo substituintes, um grupo representado pela seguinte fórmula é mencionado:

Fórmula Química 16



Como um exemplo preferível o qual R^2 é piridila opcionalmente tendo substituintes, piridila opcionalmente tendo 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi é mencionado; um exemplo mais preferível é piridila tendo 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em metila, metóxi e etóxi; e exemplos ainda mais preferíveis são um grupo representado pela seguinte fórmula:

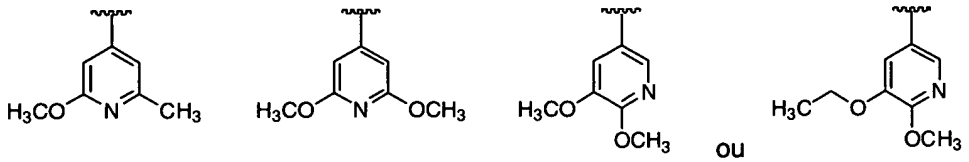
Fórmula Química 17



em que R^{25} representa metila ou metóxi; e R^{26} representa metóxi ou etóxi.

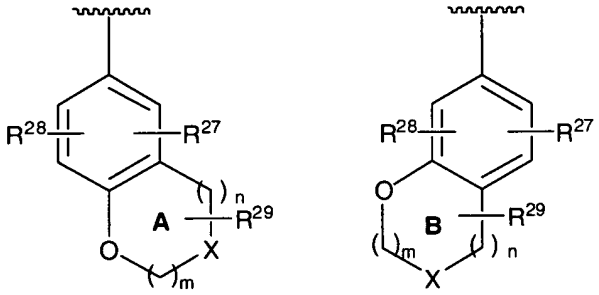
Como exemplos específicos preferíveis que R^2 é piridila opcionalmente tendo substituintes, um grupo representado pela seguinte fórmula é mencionado:

Fórmula Química 18



Como um exemplo preferível o qual R^2 é um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo substituintes, um grupo representado pela seguinte fórmula é mencionado:

Fórmula Química 19



em que R^{27} representa hidrogênio ou halogênio;

R^{28} representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou C_{2-7} alquilcarbonila;

R^{29} representa hidrogênio, ciano, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou carbamoila;

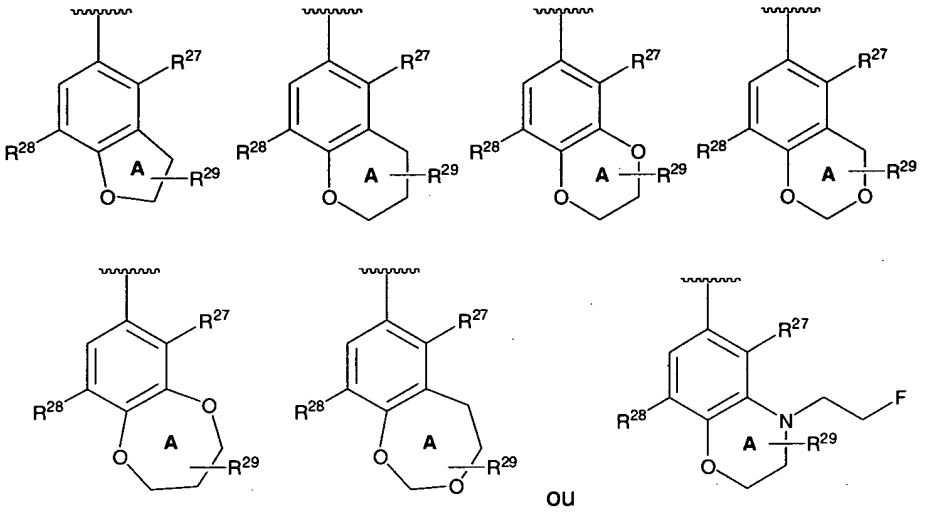
X representa carbono opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, nitrogênio opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D8 abaixo ou oxigênio;

m representa um número inteiro de 0-3 e n representa um número inteiro de 0-2, com a condição de que a soma de m e n seja 1-4; e

Os anéis A e B opcionalmente contêm uma ligação dupla no anel e opcionalmente possuem um grupo oxo no anel,

e exemplos mais preferíveis são um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 20



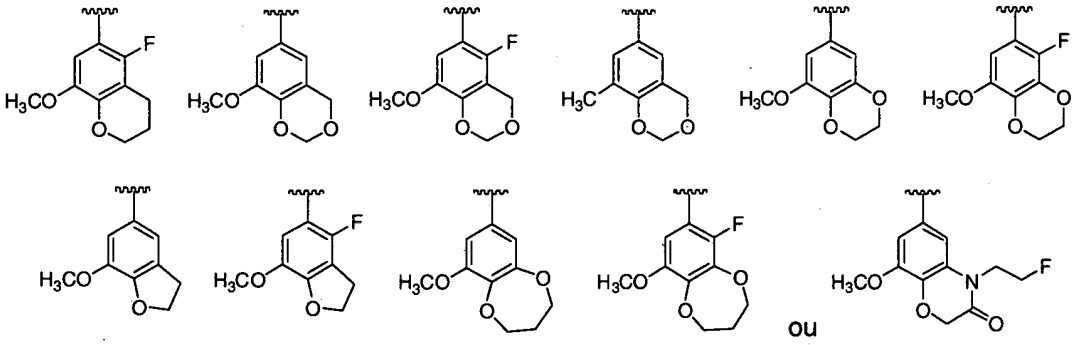
ou

em que R^{27}, R^{28} e R^{29} possuem as mesmas definições como acima; e o anel A opcionalmente possui um grupo oxo no anel.

Como exemplos preferíveis de R^{28}, metila, etila, metóxi, etóxi, vinila ou etinila é mencionado; e como um exemplo preferível de R^{29}, hidrogênio é mencionado.

Como exemplos específicos preferíveis que R^2 é um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo substituintes, um grupo representado pela seguinte fórmula é mencionado:

Fórmula Química 21



ou

R^3 representa um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo ou um heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo.

Como exemplos preferíveis de R^3, fenila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, N-oxipiridila op-

cionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, N-C_{1-6} alquilpiridínio opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirazinila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, piridazinila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirimidinila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, tienila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo, com a condição de que quando R^3 for N-C_{1-6} alquilpiridínio, R^3 forma um par de íon com um ânion na molécula, é mencionado.

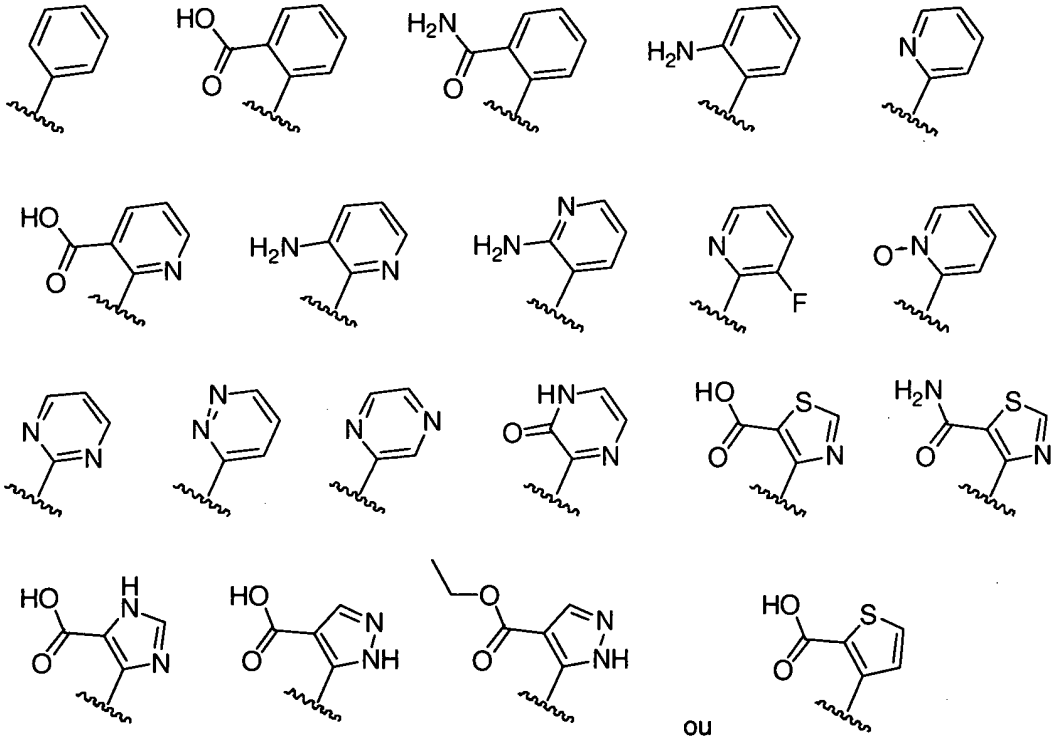
Como exemplos mais preferíveis de R^3, fenila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, N-oxipiridila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirazinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, piridazinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirimidinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, tienila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo é mencionado.

Como exemplos ainda mais preferíveis de R^3, fenila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E4 abaixo, piridila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E5 abaixo, N-oxipiridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazolila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E4 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E4 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo um grupo sele-

cionado do Grupo E4 abaixo, tienila opcionalmente tendo um grupo selecionado do Grupo E4 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo é mencionado.

Como exemplos específicos preferíveis de R^3, um grupo representado pela seguinte fórmula é mencionado:

Fórmula Química 22



O grupo A1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, nitro, oxo, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C3-8 cicloalquila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C3-8 cicloalquilóxi opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{2-6} alquinilóxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{6-10} arilóxi opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, heteroarilóxi de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um

grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo representado pela fórmula $-NR^{1t}-R^{2t}$ e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{3t}$,

onde R^{1t} e R^{2t} cada qual independentemente representa hidrogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-7} alquilcarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{2-7} alcoxicarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{1-6} alquilsulfonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, carbamoila, aminossulfonila, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, e R^{3t} representa hidroxila, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo ou di(C_{1-6} alquil)amino opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo.

O Grupo B1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, C3-8 cicloalquila, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, carbamoila, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, C_{6-10} arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo C1 abaixo e heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo C1.

O Grupo C1 consiste em halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi.

O Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C_{2-6} alquenilóxi, C_{1-6} alquilsulfonilóxi, um

grupo heterociclooxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C_{2-7} alquilcarbonila.

O Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C_{1-6} alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila.

O Grupo D3 consiste em flúor, cloro, metila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D4 abaixo, etila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D4 abaixo, vinila, etinila, metóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, 1-propilóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, alilóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi e acetila.

O Grupo D4 consiste em hidroxila, flúor, ciano, metóxi, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonila e dimetilaminocarbonila.

O Grupo D5 consiste em hidroxila, flúor, ciano, metóxi, dimetilamino, dimetilaminocarbonila, 2-fluoroetóxi e 2-hidroxietóxi.

O Grupo D6 consiste em flúor, ciano, metóxi, dimetilamino, metilaminocarbonila e dimetilaminocarbonila,

O Grupo D7 consiste em hidroxila, flúor, ciano e etóxi tendo um metóxi.

O Grupo D8 consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_{1-6} alcóxi, mono(C_{1-6} alquil)amino, di(C_{1-6} alquil)amino, mono(C_{1-6} alquil)aminocarbonila, di(C_{1-6} alquil)aminocarbonila e C_{1-6} alquila opcionalmente tendo halogênio.

O Grupo E1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, um grupo representado pela fórmula -NH-R^{21t} e um grupo representado pela fórmula -CO-R^{31t},

onde R^{21t} representa hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-7} alquilcarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E2 abaixo, C_{2-7} alcoxicarbonila opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo E2 abaixo, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamoila ou a-

minossulfonila, e R^{31t} representa hidroxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, amino, mono(C_{1-6} alquil)amino ou di(C_{1-6} alquil)amino).

O Grupo E2 consiste em hidroxila, C_{1-6} alcóxi e C3-8 cicloalquila.

O Grupo E3 consiste em halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, um grupo representado pela fórmula -NH-R^{22t},

onde R^{22t} representa hidrogênio ou C_{2-7} alcoxicarbonila, e um grupo representado pela fórmula -CO-R^{32t},

onde R^{32t} representa hidroxila, C_{1-6} alcóxi ou amino.

O Grupo E4 consiste em metóxi, carboxila, carbamoila, metoxicarbonila e metoxicarbonilamino.

O Grupo E5 consiste em flúor, metila, metóxi e amino.

Os compostos preferíveis das fórmulas (1), (1-1) e (1-2) incluem os compostos obteníveis selecionando-se e combinando-se as respectivas modalidades de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2 e R^3.

Os compostos específicos das fórmulas (1), (1-1) e (1-2) incluem os compostos descritos nos Exemplos 1 a 238 e Exemplos X-1 a X-249, porém não deve ser entendido que a presente invenção é limitada a tais compostos.

Os compostos mais preferíveis das fórmulas (1), (1-1) e (1-2) incluem os compostos descritos nos Exemplos 1 a 238.

Todavia os compostos mais preferíveis das fórmulas (1), (1-1) e (1-2) incluem os compostos ilustrados abaixo:

1) 4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo 3),

2) 4-({[3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo 6),

3) 4-({[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo 8),

4) 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(2- metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo19),

5) 4-{[(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 21),

6) 4-{[(3,4-dimetóxi-5-metoximetil-fenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 22),

7) 4-{[(3-hidróxi-5-vinilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol- 3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 47),

8) 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo153),

9) 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo- 4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico ácido (exemplo157),

10) éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol- 4-carboxílico (exemplo157d),

11) 4-({[3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo158),

12) 4-({[3-(2-hidroxietóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. (exemplo159),

13) 4-{[(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo160),

14) 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5- oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico ácido (exemplo162),

15) Amida de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3] dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il}tiazol-5-carboxílico (exemplo164),

16) Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol- 5-carboxílico (exemplo165),

17) Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3] dioxin-6-il) metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (exemplo166),

18) Ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5- metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-

carboxílico (exemplo 167),

19) Ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno- 2-carboxílico (exemplo 168),

20) Ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5- oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico (exemplo169),

21) Ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil) metil]-5- oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico (exemplo171),

22) Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (exemplo180),

23) Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-6-metoxipiridin- 3-il)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (exemplo185),

24) Ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil) metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (exemplo187),

25) Ácido 4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol- 5-carboxílico (exemplo188),

26) Ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-6- il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo189),

27) 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-[2- flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina. (exemplo 200),

28) 2-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin- 6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}benzamida (exemplo 211),

29) 4-{[[3-Etinil-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-

diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 212),

30) 4-{[[2-Flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 216),

31) 2-Flúor-4-{[[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 218),

32) 4-{[[3-Etóxi-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 220),

33) 4-{[(3-Etóxi-5-hidroxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 221),

34) Ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman- 6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico (exemplo 222),

35) 4-{[[4-(2-Fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 223),

36) Ácido 3-{3-[(4-carbamimidoil-3-fluorofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3- diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno- 2-carboxílico (exemplo 231),

37) 4-{[(5,6-Dimetoxipiridin-3-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (exemplo 234),

38) Ácido 3-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-6-metoxipiridin- 3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico (exemplo 235)

e

39) Ácido 3-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-4-(2-hidroxietóxi)-5- metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico (exemplo 237).

Processos de produção geral para compostos da invenção

Os compostos da invenção podem ser produzidos pelos processos descritos abaixo. Entretanto, processos para a produção de compostos

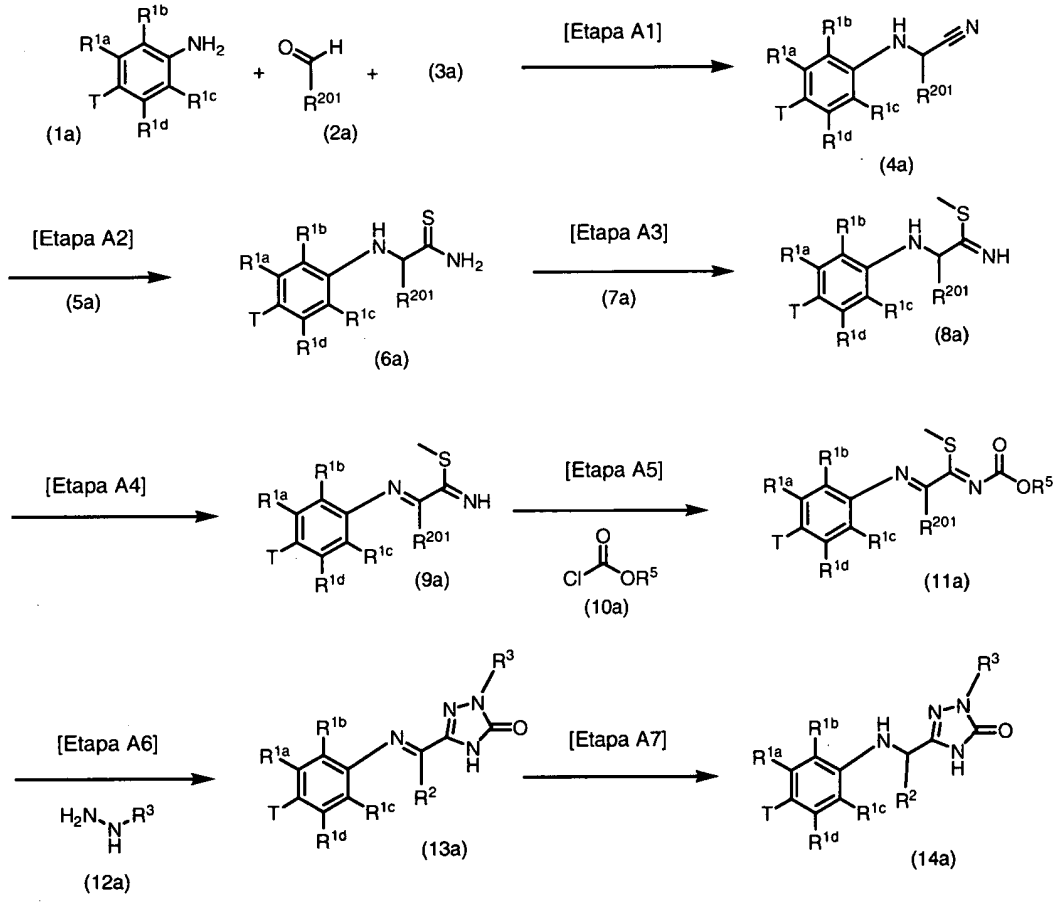
da invenção não estão restritos a estes apenas.

Os processos serão agora explicados.

Processo de Produção A

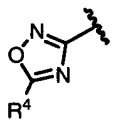
Processo de produção para o intermediário do composto da invenção (14a)

Fórmula Química 23



Aqui, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2 e R^3 têm as mesmas definições como acima. R^{201} representa C_{6-10} arila opcionalmente tendo 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 acima, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 acima ou um grupo cíclico fundido a benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 acima. Quando o substituinte selecionado do Grupo A1 acima é hidroxila, a hidroxila pode ser protegida. R^5 representa C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com C_{6-10} arila. T é um grupo ciano ou um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 24



(em que R^4 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halogênio, C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com C_{6-10} arila, C_{6-10} arila ou C_{6-10} arilóxi).

Etapa A1

Esta é uma etapa de reagir o composto (1a), composto (2a) e um agente de cianação tal como cianeto de trimetilsilila ou cianeto de hidrogênio (3a) em um solvente, na presença ou na ausência de um catalisador de ácido Lewis adequado e na presença ou na ausência de um agente de desidratação adequado, para produzir o composto (4a).

Esta etapa pode ser realizada por um protocolo comumente empregado como descrito em SYNLETT, 1997, 115-116 e em outro lugar.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tal como nitrogênio ou argônio.

Como o composto (1a) nesse contexto podem ser utilizados um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comercialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo.

Como o composto (2a) nesse contexto podem ser utilizados um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comercialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto podem ser utilizados solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em éster tais como acetato de etila, solventes com base em nitrila tal como acetonitrila, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais co-

mo benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, e misturas solventes destes, entre os quais diclorometano ou tetraidrofurano é preferido.

Como exemplos de ácidos Lewis a serem utilizados para a reação nesse contexto podem ser mencionados hidrato de trifluorometanossulfonato de itérbio(III), trifluorometanossulfonato de escândio(III) , cloreto de bismuto(III), cloreto rutênio(III), cloreto de níquel(II) e perclorato de lítio, entre os quais hidrato de trifluorometanossulfonato de itérbio(III) é preferido.

Como exemplos de agentes de desidratação para a reação, nesse contexto podem ser utilizados Peneiras Moleculares 3A, Peneiras Moleculares 4A, sulfato de magnésio anidroso, sulfato de sódio anidroso e e os similares, entre os quais Peneiras Moleculares 3A é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre -20°C e 50°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 96 horas e mais preferivelmente 12 a 48 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O composto (1a) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 2 vezes com respeito ao composto (2a), porém preferivelmente é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 1,2 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1 a 1,05 vezes .

O agente de cianação (3a) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 3 vezes com respeito ao composto (2a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 2 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1,5 a 2 vezes.

O catalisador de ácido Lewis pode ser utilizado em uma quantidade molar de 0,01 a 2 vezes com respeito ao composto (2a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 0,05 a 0,2 vez e mais

preferivelmente em uma quantidade molar de 0,1 vez.

Etapa A2

Esta é uma etapa de reagir o composto (4a) com um agente de sulfurização tal como sulfeto de amônio aquoso (5a) em um solvente para produzir o composto (6a).

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol ou solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, ou misturas destes, entre os quais o solvente misto de metanol e tetraidrofurano é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 0°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 50°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 48 horas e mais preferivelmente cerca de 2 a 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O agente de sulfurização (5a) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 10 vezes com respeito ao composto (4a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 2 a 6 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 3 a 5 vezes.

Etapa A3

Esta é uma etapa de reagir o composto (6a) com um agente de metilação tal como tetrafluoroborato de trimetiloxônio (7a) em um solvente para produzir o composto (8a).

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob

uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto podem ser utilizados solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em nitrila tal como acetonitrila, solventes com base em nitro tais como nitrometano, ou misturas destes, entre os quais diclorometano ou acetonitrila é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre -20°C e 50°C, e mais preferivelmente entre 0°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante entre 10 minutos e 14 horas e mais preferivelmente entre 10 minutos e 2 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O agente de metilação (7a) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 1,5 vezes com respeito ao composto (6a), porém preferivelmente é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 1,2 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1,05 vezes.

Etapa A4

Esta é uma etapa de converter o composto (8a) no composto (9a) com um agente de oxidação apropriado em um solvente.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto podem ser utilizados solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes com base em éster tais como acetato de etila, solven-

tes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em cetona tais como acetona, e misturas destes, entre os quais diclorometano ou acetato de etila é preferido.

Como exemplos específicos de agentes de oxidação para a reação nesse contexto pode ser utilizado dióxido de manganês, m-cloroperbenzóico ácido e 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, entre os quais dióxido de manganês é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e agente de oxidação utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 0°C e 50°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante entre 10 minutos e 12 horas e mais preferivelmente entre 10 minutos e 2 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O agente de oxidação pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 20 vezes com respeito ao composto (8a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 5 a 15 vezes.

Etapa A5

Esta é uma etapa de reagir o composto (9a) com um éster de ácido clorofórmico tal como cloroformiato de metila ou cloroformiato de etila (10a) em um solvente, na presença de uma base adequada, para produzir o composto (11a).

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não inter-

fira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno, tolueno e xileno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, e misturas destes, entre os quais tolueno é preferido.

Como bases específicas para a reação, nesse contexto podem ser utilizadas bases orgânicas tais como colidina, piridina e lutidina, entre os quais colidina é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 0°C e 120°C, e mais preferivelmente entre 60°C e 100°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente 1 a 14 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O éster de ácido clorofórmico (10a) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 3 vezes com respeito ao composto (9a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 2 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1,2 a 1,6 vezes.

A base pode ser utilizada em uma quantidade molar de 1 a 5 vezes com respeito ao composto (9a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 3 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1,5 a 2,5 vezes.

Etapa A6

Esta é uma etapa de reagir o composto (11a) com o composto (12a) em um solvente, na presença ou na ausência de uma base adequada, para produzir o composto (13a).

Como o composto (12a), nesse contexto pode ser utilizado um

composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comercialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo. Além disso, o composto (12a) pode ser utilizado em forma livre ou como um sal.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em amida tais como N,N-dimetilformamida e dimetilacetamida, solventes com base em sulfóxido tais como dimetilsulfóxido, solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, ou misturas destes, entre os quais N,N-dimetilformamida é preferido.

Como exemplos específicos de bases para a reação, nesse contexto pode ser utilizado trietilamina, diisopropiletilamina, colidina e piridina, entre os quais trietilamina é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 10°C e 100°C, e mais preferivelmente entre 60°C e 90°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 48 horas e mais preferivelmente cerca de 14 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O composto (12a) pode ser utilizado em uma quantidade molar

de 1 a 3 vezes com respeito ao composto (11a), porém preferivelmente é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 1,2 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1 a 1,05 vezes .

A base pode ser utilizada em uma quantidade molar de 1 a 3 vezes com respeito ao composto (12a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 2 vezes.

Quando R^{201} é C_{6-10} arila tendo um grupo hidroxila protegida, heteroarila de 5 a 10 membros tendo um grupo hidroxila protegida ou um grupo cíclico fundido a benzeno de 9 a 12 membros tendo um grupo hidroxila protegida, esta etapa foi precedida por 1) remoção do grupo de proteção de hidroxila e 2) alquilação de um grupo hidroxila.

Remoção do grupo de proteção pode ser realizada por um método que é geralmente conhecido no campo de química orgânica sintética, e por exemplo, pelos métodos descritos em T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons.

Por exemplo, quando o grupo de proteção hidroxila é um grupo de proteção com base em silila tal como t-butildimetilsilila ou triisopropilsilila, a remoção pode ser realizada reagindo um agente de desproteção tal como fluoreto de tetrabutilamônio com o composto (11a) em um solvente tal como tetraidrofurano.

Alquilação de um grupo hidroxila pode ser realizada por um método que é geralmente conhecido no campo de química orgânica sintética, e por exemplo, pode ser realizado reagindo-se o composto (11a) desprotegido no grupo de proteção hidroxila (a seguir referido como "composto desprotegido") com um agente de alquilação tal como iodoetano ou 1-flúor-2-iodoetano em um solvente tal como N,N-dimetilformamida, na presença ou na ausência de uma base tal como carbonato de potássio. Ela pode também ser realizada reagindo o composto desprotegido com um álcool tal como 3-hidroxitetraidrofurano, 1-metilpiperidin-4-ol ou 2-dimetilaminoetanol em um solvente tal como tetraidrofurano, na presença de trifenilfosfina e na presença de um diéster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de dietila ou azodicarboxilato de diisopropila.

Etapa A7

Esta é uma etapa de reagir o composto (13a) com um agente de redução adequado em um solvente na presença ou na ausência de um ácido adequado, para conversão no composto (14a).

Esta etapa pode ser realizada por um método comumente empregado como descrito em Jikken Kagaku Koza 20 (4ª Edição, The Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, pp. 282-284) e em outro lugar.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes com base em amida tais como N,N-dimetilformamida e dimetilacetamida, solventes com base em sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, ou misturas destes, entre os quais uma mistura solvente de metanol/tetraidrofurano é preferida.

Exemplos de agentes de redução a serem utilizados para a reação incluem compostos de complexo de metal-hidrogênio tais como cianotriboridrato de sódio, hidreto de diisobutilalumínio, hidreto de alumínio de lítio, hidreto de bis(2-metoxietóxi)alumínio de sódio, boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, boroidreto de lítio, trietilboroidreto de lítio e tri(s-butil)boroidreto de lítio, complexo de borano-tetraidrofurano, complexo de borano-sulfeto de dimetila, o xilborano, catecolborano, 9-borabiciclo[3,3,1]nonano e os similares, entre os quais cianotriboridrato de sódio é preferido.

Como exemplos de ácidos para a reação nesse contexto pode ser utilizado ácido acético, ácido fórmico, ácido clorídrico e os similares, en-

tre os quais ácido acético é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre -20°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente cerca de 3 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O agente de redução pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 10 vezes com respeito ao composto (13a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 3 a 6 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 5 vezes.

Alternativamente, o composto (13a) pode ser convertido no composto (14a) por hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de metal adequado.

O catalisador de metal utilizados para a reação pode ser paládio-carbono, óxido de platina (IV) ou e os similares, com paládio-carbono sendo o preferido.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes com base em éster tais como acetato de etila, solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água, ou misturas destes, entre os quais solvente misto de etanol e ácido acético é o preferido.

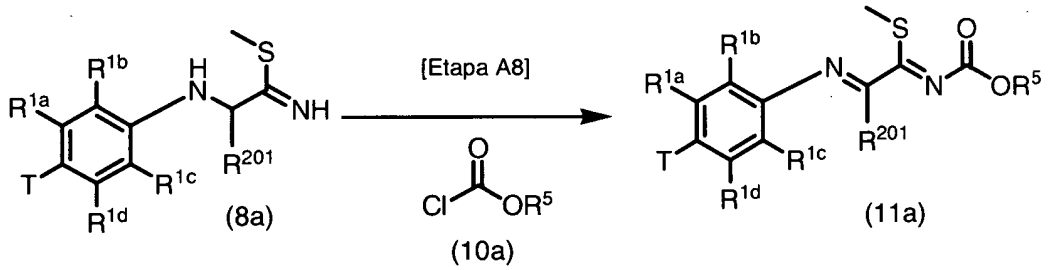
A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém

é preferivelmente entre 10°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente cerca de 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O catalisador de metal pode ser utilizado em uma quantidade molar de 0,01 a 2 vezes com respeito ao composto (13a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 0,05 a 1 vez.

Fórmula Química 25



Aqui, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{201}, R^5 e T têm as mesmas definições como acima.

Etapa A8

Esta é uma etapa de reagir o composto (8a) com um éster de ácido clorofórmico tal como cloroformiato de metila ou cloroformiato de etila (10a) em um solvente, na presença de uma base adequada, para produzir o composto (11a).

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em

halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, e misturas destes, entre os quais tolueno é preferido.

Como bases específicas para a reação nesse contexto pode ser utilizado colidina, piridina e lutidina, entre os quais colidina é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 0°C e 100°C, e mais preferivelmente entre 60°C e 80°C.

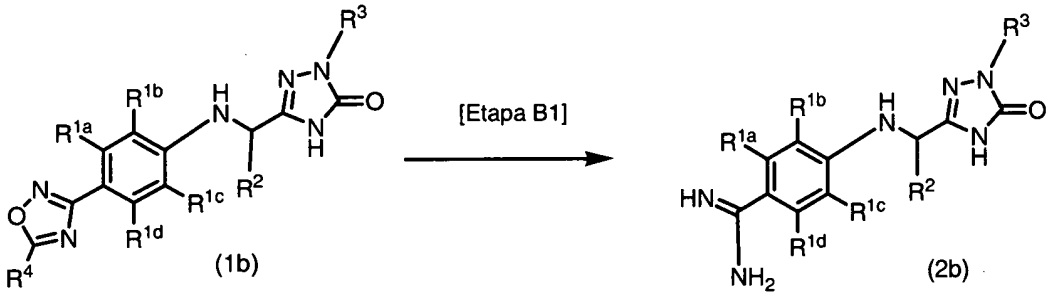
O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente 1 a 14 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O éster de ácido clorofórmico (10a) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 5 vezes com respeito ao composto (8a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 1,5 a 3,5 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 2 a 3 vezes.

A base pode ser utilizada em uma quantidade molar de 1 a 7 vezes com respeito ao composto (8a), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 2 a 4 vezes.

Processo de Produção B - Processo de produção (1) para os compostos da invenção.

Fórmula Química 26



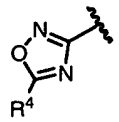
Aqui, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3 e R^4 têm as mesmas definições como acima.

Etapa B1

Esta é uma etapa de converter o composto (1b) (O composto

(14a) em que T é a fórmula:

Fórmula Química 27



(em que R^4 é como definido acima)) para o composto (2b) da invenção em um solvente, na presença de um reagente de metal adequado.

A etapa pode ser realizada por um protocolo comumente empregado como descrito em Tetrahedron Letters 44, (2003) 8697-8700 e em outro lugar.

Como o composto (1b) nesse contexto pode ser utilizado, em lugar do composto (14a) obtido pelo Processo de Produção A descrito acima, um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comercialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tal como nitrogênio ou argônio.

O reagente de metal utilizados para a reação pode ser pó de ferro, zinco, níquel Raney ou os similares, com pó de ferro sendo o preferido.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água, ou misturas destes, entre os quais solvente misto de metanol, ácido acético e água é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 10°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 50°C e 70°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada du-

rante 1 a 24 horas e mais preferivelmente cerca de 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O reagente de metal pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 30 vezes com respeito ao composto (1b), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 5 a 20 vezes.

Alternativamente, o composto (1b) pode ser convertido no composto (2b) da invenção por hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de metal adequado.

A etapa pode ser realizada por um protocolo comumente empregado como descrito em Tetrahedron Letters 36, (1995) 4471-4474 e em outro lugar.

O catalisador de metal utilizado para a reação pode ser paládio-carbono, óxido de platina(IV) ou os similares, com o paládio-carbono sendo o preferido.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácido acético solventes com base em éster tais como acetato de etila, solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água, ou misturas destes, entre os quais solventes mistos de etanol/ácido acético são os preferidos.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 10°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente cerca de 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

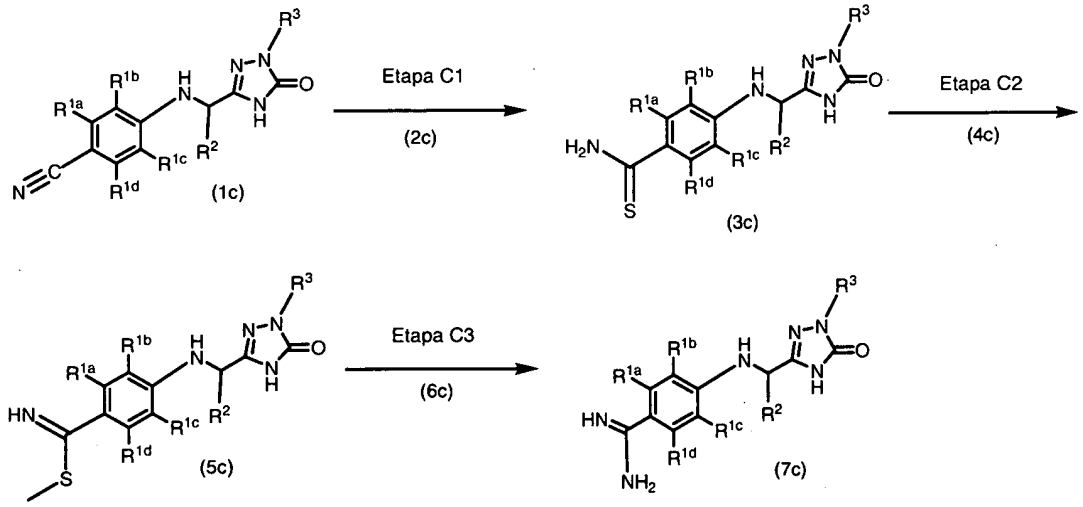
O catalisador de metal pode ser utilizado em uma quantidade molar de 0,01 a 2 vezes com respeito ao composto (1b), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 0,05 a 1 vez.

Antes desta etapa, o substituinde em R^3 pode também ser apropriadamente convertido por um método usualmente empregado por aqueles versados na técnica.

Por exemplo, quando o substituinte é nitro ele pode ser convertido em um grupo amino, e quando o substituinte é carboxila ele pode ser convertido em alcoxicarbonila, aminocarbonila, amino ou os similares.

Processo de Produção C - Processo de produção (2) para os compostos da invenção.

Fórmula Química 28



Aqui, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2 e R^3 têm as mesmas definições como acima.

Etapa C1

Esta é uma etapa de reagir o composto (1c) (O composto (14a) em que T é um grupo ciano) com um agente de sulfurização tal como aquoso sulfeto de amônio (2c) em um solvente, na presença ou na ausência de uma base adequada, para produzir o composto (3c).

Como o composto (1c) nesse contexto pode ser utilizado, em lugar do composto (14a) obtido pelo Processo de Produção A descrito acima, um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comer-

cialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, piridina, e misturas destes, entre os quais piridina é preferido.

Como exemplos específicos de bases para a reação nesse contexto pode ser utilizado colidina, piridina e trietilamina, entre os quais trietilamina é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 0°C e 100°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 80°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 2-48 horas e mais preferivelmente cerca de 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O agente de sulfurização (2c) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 20 vezes com respeito ao composto (1c), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 5 a 10 vezes.

Etapa C2

Esta é uma etapa de reagir o composto (3c) com um agente de metilação tal como tetrafluoroborato de trimetiloxônio (4c) em um solvente para produzir o composto (5c).

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto podem ser utilizados solventes com base em halogênio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em nitrila tal como acetonitrila, ou misturas destes, entre os quais acetonitrila é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre -20°C e 50°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante entre 10 minutos e 10 horas e mais preferivelmente durante cerca de 1 hora na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O agente de metilação (4c) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 1,5 vezes com respeito ao composto (3c), porém preferivelmente é utilizado em uma quantidade molar de 1 a 1,2 vezes e mais preferivelmente em uma quantidade molar de 1,05 vez.

Etapa C3

Esta é uma etapa de reagir o composto (5c) com um equivalente de amônia (6c) tal como 1,1,3,3-tetrametildisilazano ou acetato de amônio em um solvente para produzir o composto (7c) da invenção .

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes

com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, solventes com base em hidrocarboneto alifático tais como heptano e hexano, solventes com base em nitrila tal como acetonitrila, ou misturas destes, entre os quais solvente misto de 2-propanol e acetonitrila é o preferido.

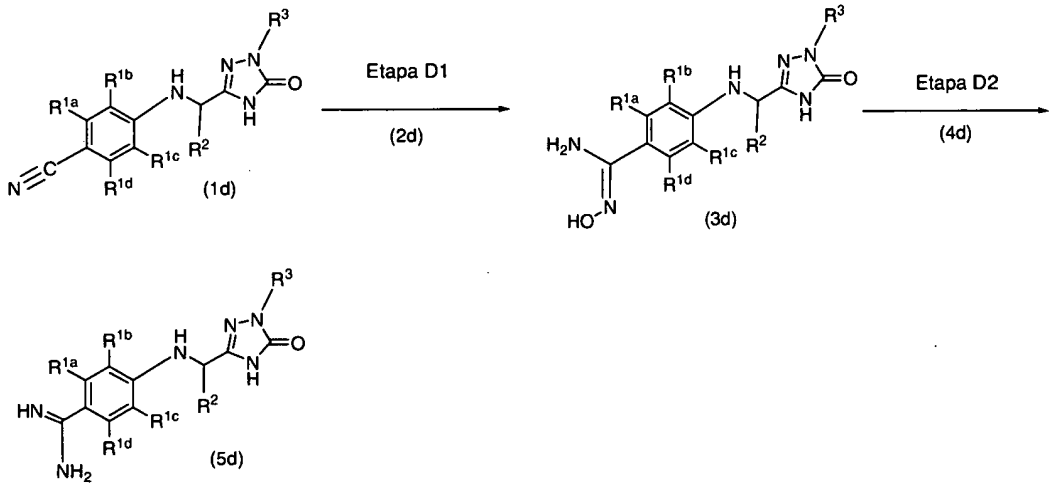
A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 20°C e 100°C, e mais preferivelmente entre 50°C e 80°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente cerca de 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O equivalente de amônia (6c) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 5 vezes com respeito ao composto (5c), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 1,1 a 3 vezes.

Processo de Produção D - Processo de produção (3) para os compostos da invenção.

Fórmula Química 29



Aqui, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2 e R^3 têm as mesmas definições como acima.

Etapa D1

Esta é uma etapa de reagir o composto (1d) (O composto (14a) em que T é um grupo ciano) com cloridrato de hidroxilamina (2d) em um solvente na presença de uma base adequada para produzir o composto (3d).

Como o composto (1d) nesse contexto podeser utilizado, em lugar do composto (14a) obtido pelo Processo de Produção A descrito acima, um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comercialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, dietileno glicol, glicerina e octanol, solventes com base em amida tais como formamida, dimetilformamida e dimetilacetamida, solventes com base em éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, 1,4-dioxano e dimetoxietano, solventes com base em sulfóxido tais como dimetilsulfóxido, ou misturas destes, entre os quais etanol é preferido.

Como exemplos específicos de bases para a reação nesse contexto pode ser utilizado aminas terciárias tais como trietilamina e N-metilmorfolina, com trietilamina sendo preferida.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 0°C e 150°C, e mais preferivelmente entre 50°C e 100°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 96 horas e mais preferivelmente 2 a 24 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O cloridrato de hidroxilamina (2d) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 10 vezes com respeito ao composto (1d), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 3 a 7 vezes.

A base pode ser utilizada em uma quantidade molar de 2 a 15 com respeito ao composto (1d), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 3 a 10.

Etapa D2

Esta é uma etapa de converter o composto (3d) no composto (5d) por hidrogenação catalítica em um solvente, na presença de um catalisador de metal e na presença de um anidrido de ácido (4d).

O catalisador de metal utilizado para a reação pode ser paládio-carbono ou similares.

O anidrido de ácido utilizado para a reação pode ser anidrido acético, anidrido de ácido trifluoroacético e/ou os similares, com anidrido acético sendo o preferido.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes com base em éter tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetil éter, éter dietílico e dioxano, solventes com base em hidrocarboneto aromático tais como benzeno e tolueno, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água, ou misturas destes, com ácido acético sendo o preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 10°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 10°C e 30°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente 1 a 6 horas na temperatura de

reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O catalisador de metal pode ser utilizado em uma quantidade molar de 0,01 a 2 vezes com respeito ao composto (3d), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 0,05 a 1 vez.

O anidrido de ácido (4d) pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 50 vezes com respeito ao composto (3d), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 3 a 10 vezes.

O composto (3d) pode também ser convertido no composto (5d) da invenção na presença de um reagente de metal adequado.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O reagente de metal utilizados para a reação pode ser pó de ferro, zinco, níquel Raney ou e os similares, com pó de ferro sendo o preferido.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto pode ser utilizado solventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água, ou misturas destes, entre os quais metanol, solvente misto de ácido acético e água é preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 10°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 50°C e 70°C.

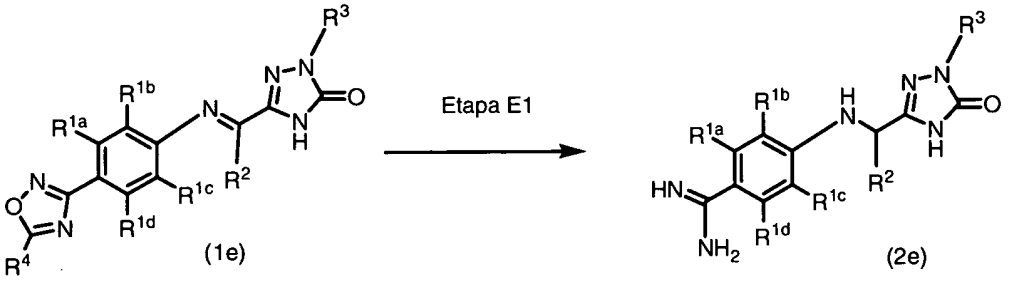
O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 24 horas e mais preferivelmente cerca de 12 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O reagente de metal pode ser utilizado em uma quantidade molar de 1 a 30 vezes com respeito ao composto (1b), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 5 a 20 vezes.

Processo de Produção E

Processo de produção (4) para os compostos da invenção.

Fórmula Química 30

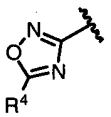


Aqui, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3 e R^4 têm as mesmas definições como acima mencionado.

Etapa E1

Esta é uma etapa de converter o composto (1e) (O composto (13a) em que T é a fórmula:

Fórmula Química 31



(em que R^4 é como acima definido)) no composto (2e) da invenção em um solvente, na presença de um reagente de metal adequado.

Como o composto (1e) nesse contexto podeser utilizado, em lugar do composto (13a) obtido pelo [Processo de Produção A] descrito acima, um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido de um composto comercialmente disponível por um processo ordinariamente realizado por aqueles versados na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos abaixo.

A etapa pode também ser realizada sob uma corrente ou sob uma atmosfera de um gás inerte tais como nitrogênio ou argônio.

O reagente de metal utilizado para a reação pode ser pó de ferro, zinco, níquel Raney e/ou os similares, com o pó de ferro sendo o preferido.

O solvente utilizado para a reação não é particularmente restrito contanto que ele dissolva os materiais de partida em algum grau e não interfira com a reação, e por exemplo, nesse contexto podemser utilizados sol-

ventes com base em álcool tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água, ou misturas destes, entre os quais metanol, o solvente de ácido acético e água misturados é o preferido.

A temperatura de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, porém é preferivelmente entre 10°C e 80°C, e mais preferivelmente entre 50°C e 70°C.

O tempo de reação geralmente diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reação, bem como da temperatura de reação, porém preferivelmente a agitação é realizada durante 1 a 48 horas e mais preferivelmente cerca de 24 horas na temperatura de reação anteriormente mencionada após adição dos reagentes.

O reagente de metal pode ser utilizado em uma quantidade molar de 2 a 50 vezes com respeito ao composto (1e), porém preferivelmente ele é utilizado em uma quantidade molar de 10 a 30 vezes.

Na conclusãoda reação emcada etapa dos processos descritos acima, o alvo do composto de cada etapapode ser recuperado de uma mistura reacional por um método usual.

Por exemplo, quando a mistura reacional inteira é uma solução, uma mistura reacional pode ser retornada para a temperatura ambiente ou resfriada sobre gelo como desejado, e neutralizada com um ácido apropriado, álcali, agente de oxidação ou agente de redução, antes da adição de água e um solvente orgânico que é imiscível com eles e não reagem com o composto alvo, tal como acetato de etila, e separação da camada contendo o composto alvo. Em seguida, um solvente que é imiscível com a camada recuperada e não reage com o composto alvo pode ser adicionado, e em seguida a camada contendo o composto alvo lavada e separada. Quando a camada é uma camada orgânica, ela pode ser secada utilizando um agente dessecante tal como sulfato de magnésio anidroso ou sulfato de sódio anidroso, e o solvente destilado para recuperar o composto alvo. Quando a camada é uma camada aquosa, ela pode ser eletricamente dessalgada e em

seguida liofilizada para recuperar o composto alvo.

Quando a mistura reacional inteira é uma solução, pode ser possível recuperar o composto alvo simplesmente destilando os componentes, exceto o composto alvo (Por exemplo, solvente, reagentes, etc.) em pressão ordinária ou sob pressão reduzida.

Quando o composto alvo precipita-se sozinho como um sólido, ou quando a mistura reacional inteira é uma solução e o composto alvo precipita-se sozinho como um sólido durante o processo de recuperação, o composto alvo pode ser primeiro filtrado por um método de filtração, o composto alvo filtrado lavado com um solvente orgânico ou inorgânico adequado e a secagem realizada por tratamento do líquido mãe da mesma maneira como se a mistura reacional inteira fosse uma solução, a fim de obter o composto alvo.

Por outro lado, quando os reagentes ou catalisador são os únicos sólidos presentes, ou quando a mistura reacional inteira é uma solução e os reagentes ou catalisador precipitam-se sozinhos em forma sólida durante o processo derecuperação, com o composto alvo permanecendo dissolvido em solução, os reagentes ou catalisador podem ser primeiro filtrados por um método de filtração, os reagentes filtrados ou catalisador lavados com um solvente orgânico ou inorgânico adequado, e a lavagem obtida combinada com o líquido mãe para obter uma mistura líquida, que pode em seguida ser tratada da mesma maneira como se a mistura reacional inteira fosse uma solução, a fim de obter o composto alvo.

A mistura reacional pode ser utilizada diretamente para as etapas subsequentes sem isolamento do composto alvo em casos onde os compostos exceto o composto alvo em uma mistura reacional não inibirá a reação nas etapas subseqüentes.

A pureza do composto alvo recuperado por tais métodos pode ser aumentada apropriadamente realizando a recristalização, vários métodos de cromatografia ou destilação. Quando o composto alvo recuperado é um sólido, a pureza do composto alvo pode usualmente ser melhorada por recristalização. Para recristalização nesse contexto pode ser utilizado um sol-

vente simples ou uma mistura solvente múltipla que não reage com o composto alvo. Especificamente, o composto alvo pode primeiro ser dissolvido em temperatura ambiente ou com aquecimento no solvente simples ou mistura solvente que não reage com o composto alvo. A mistura obtida pode então ser resfriada com água gelada ou similar ou deixada descansar em temperatura ambiente para causar precipitação do composto alvo da mistura.

Quando o composto alvo recuperado é um líquido, a pureza do composto pode também ser melhorada por vários métodos de cromatografia. Na maioria dos casos uma sílica-gel fracamente acídica tal como sílica-gel 60 (malha 70-230 ou malha 340-400) de Merck, Ltd. ou BW-300 (malha 300) de Fuji Silysia Chemical, Ltd. Podem ser utilizadas. Se o composto alvo for acídico e a adsorção sobre os tipos de sílica anteriormente mencionados for muito forte, nesse contexto pode ser utilizada a sílica-gel revestida por propilamina (malha 200 a 350) de Fuji Silysia Chemical, Ltd. Se o composto alvo for dipolar ou requerer a eluição com um solvente altamente polar tal como metanol, nesse contexto pode ser utilizado NAM-200H ou NAM-300H de Nagara Science Co., Ltd. utilizando estas sílicas gel, o composto alvo pode ser eluído em um solvente simples ou mistura solvente que não reage com o composto alvo e o solvente destilado para obter o composto alvo com pureza realçada.

Quando o composto alvo recuperado for um líquido, a pureza do composto alvo também pode ser melhorada por destilação. Para a destilação, o composto alvo pode ser colocado sob pressão reduzida em temperatura ambiente ou com aquecimento para obter destilação do composto alvo.

Exemplos representativos de processos de produção para compostos de acordo com a invenção foram descritos acima, porém os compostos de partida e reagentes para a produção dos compostos da invenção podem formar sais, hidratos ou solvatos, diferirão dependendo dos materiais de partida e solventes utilizados, e não são particularmente restritos, contanto que eles não inibam a reação. O solvente utilizado também diferirá dependendo dos materiais de partida e reagentes, e de fato não será particular-

mente restrito contanto que ele possa dissolver os materiais de partida em alguma extensão e não iniba a reação. Quando composto da invenção é obtido na forma livre, ele pode ser convertido em um sal aceitável ou um hidrato do composto por um método usual.

Ao contrário, quando o composto da invenção é obtido como um sal ou hidrato, ele pode ser convertido na forma livre do composto por um método usual.

Vários isômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros óticos, isômeros rotacionais, estereoisômeros, tautômeros e similares) obtidos para os compostos da invenção podem ser purificados e isolados utilizando métodos de separação usual tais como, por exemplo, recristalização, um método de sal de distereômero, métodos de resolução enzimática ou cromatografia (por exemplo, cromatografia de camada fina, cromatografia de coluna, cromatografia de gás, etc.).

Quando o composto da invenção deve ser utilizado como um medicamento, o composto da invenção usualmente será utilizado após mistura e formulação com aditivos apropriados. Entretanto, isto não negativa o uso dos compostos da invenção em formas simples como medicamentos.

Como aditivos, nesse contexto podem ser mencionados excipientes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes de coloração, corretivos de sabor, emulsificantes, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, agentes de tamponamento, agentes anti-sépticos, antioxidantes, estabilizantes, aceleradores de absorção e similares que são comumente utilizados em medicamentos, e estes podem também ser utilizados em combinações apropriadas como desejado.

Como exemplos de excipientes nesse contexto podem ser mencionados lactose, sacarose, glicose, amido de milho, manitol, sorbitol, amido, amido pregelatinizado, dextrina, celulose cristalina, ácido silícico anidroso leve, silicato de alumínio, silicato de cálcio, aluminato de metasilicato de magnésio e hidrogenofosfato de cálcio.

Como exemplos de aglutinantes nesse contexto podem ser mencionados álcool polivinílico, metilcelulose, etilcelulose, goma arábica,

tragacanto, gelatina, goma-laca, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidona e macrogol.

Como exemplos de lubricantes nesse contexto podem ser mencionados estearato de magnésio, estearato de cálcio, fumarato de estearila de sódio, talco, polietileno glicol e sílica coloidal.

Como exemplos de disintegrantes, nesse contexto podem ser mencionados celulose cristalina, ágar, gelatina, carbonato de cálcio, carbonato de hidrogênio de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulose pouco substituída, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose cálcica, croscarmelose sódica, amido de carboximetila e sódio de carboximetil amido.

Como exemplos de agentes de coloração, nesse contexto podem ser mencionados aqueles aprovados para adição aos produtos farmacêuticos, tais como sesquióxido de ferro, sesquióxido de ferro amarelo, carmina, caramel, β-caroteno, óxido de titânio, talco, fosfato de sódio de riboflavina, alumínio amarelo lacustre e similares.

Como corretivos de sabor, nesse contexto podem ser mencionados manteiga de cacau, mentol, pó aromático, óleo de hortelã-pimenta, cânfora, pó de canela e similares.

Como emulsificantes ou tensoativos, nesse contexto podem ser mencionados estearíltrietanolamina, sulfato de laurila de sódio, ácido laurilaminopropiônico, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de ácido graxo de sacarose e éster de ácido graxo de glicerina.

Como auxiliares de dissolução nesse contexto podem ser mencionados polietileno glicol, propilene glicol, benzoato de benzila, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, polissorbato 80 e amida de ácido nicotínico.

Como agentes de suspensão, nesse contexto podem ser mencionados os tensoativos anteriormente mencionados, bem como polímeros hidrofílicos tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose.

Como agentes de isotonização, nesse contexto podem ser men-

cionados glicose, cloreto de sódio, manitol, sorbitol e similares.

Como agentes de tamponamento, nesse contexto podem ser mencionados tampões de fosfato, acetato, carbonato, citrato e similares.

Como agentes anti-sépticos, nesse contexto podem ser mencionados metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético e ácido sórbico .

Como antioxidantes, nesse contexto podem ser mencionados sais de ácido sulfuroso, ácido ascórbico, α-tocoferol e similares.

Como estabilizantes, nesse contexto podem ser mencionados aqueles comumente utilizados em medicamentos.

Como aceleradores de absorção, nesse contexto podem ser mencionados aqueles comumente utilizados em medicamentos.

Como formulações, nesse contexto podem ser mencionadas as formas orais tais como comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, xaropes, pastilhas e inalantes; formas externas tais como supositórios, ungüentos, pomadas oftálmicas, fitas, gotas oftálmicas, gotas nasais, gotas otológicas, cataplasmas, loções, e similares; e injeções.

As formas orais anteriormente mencionadas podem ser formuladas com combinações apropriadas dos aditivos mencionados acima. Suas superfícies podem também ser revestidas se necessário.

As formas externas anteriormente mencionadas podem ser formuladas com combinações apropriadas dos aditivos mencionados acima, e especialmente excipientes, aglutinantes, corretivos de sabor, emulsificantes, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, agentes anti-septivos, antioxidantes, estabilizantes e aceleradores de absorção.

Injeções podem também ser formuladas com combinações apropriadas dos aditivos acima mencionados, e especialmente emulsificantes, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes isotonizantes, agentes tamponantes, agentes anti-sépticos, antioxidantes, estabilizantes e aceleradores de absorção.

A dosagem de um medicamento de acordo com a invenção dife-

rirá dependendo da severidade dos sintomas, idade do paciente, sexo e peso corporal, tipo de forma de dosagem/sal, sensibilidade ao medicamento do paciente e natureza específica da doença, porém a dosagem por dia para adultos geralmente será de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg (preferivelmente cerca de 10 mg a cerca de 300 mg) para administração oral, cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg (preferivelmente cerca de 10 a cerca de 300 mg) para aplicação externa, e no caso de uma injeção, cerca de 1 μg a cerca de 3000 μg (preferivelmente cerca de 3 μg a cerca de 3000 μg) por quilograma de peso corporal, ou administrado como uma única vez ou dividido em 2 a 6 vezes por dia.

Estes valores são as quantidades atuais administradas no caso de formulações orais e injeções, e são as quantidades realmente absorvidas pelo corpo no caso de formulações externas.

EXEMPLOS

Os compostos da invenção podem ser produzidos pelos processos descritos nos seguintes exemplos, e os efeitos dos compostos podem ser confirmados pelos métodos descritos nos seguintes exemplos de teste. Entretanto, estes exemplos específicos são meramente ilustrativos e não se destinam a restringir a invenção de modo algum, e várias modificações podem ser implementadas tal como incluem-se no escopo da invenção.

Compostos mencionados com referência aos documentos publicados são produzidos da maneira descrita naqueles documentos.

A menos que de outro modo especificado, a "sílica-gel" em "cromatografia de coluna de sílica-gel " mencionada em todos os exemplos é ou sílica-gel 60 (70 a 230 malhas ou 340 a 400 malhas) pela Merck, Ltd. ou FLASH+Cartucho (KP-SIL, 60 Å, 32-63 μm) pela Biotage.

Além disso, a menos que de outro modo especificado, a "sílica-gel" em "cromatografia de coluna de sílica-gel" mencionada em todos os exemplos pode referir-se à Coluna Hi-Flash™ (40 μm 60 Å) por Yamazen Corp. além das duas sílicas gel mencionadas acima.

A menos que de outro modo especificado, a "sílica-gel de fase reversa" em "cromatografia de coluna de sílica-gel de fase reversa" mencio-

nada em todos os exemplos refere-se a YMC*GEL ODS-A (12 nm S-50 μm) por YMC Co., Ltd.

Além disso, a menos que de outro modo especificado, a "sílica-gel NH" em "cromatografia de coluna de sílica-gel NH" mencionada em todos os exemplos refere-se à sílica-gel revestida por propilamina (200 a 350 malhas) por Fuji Silysia Chemical, Ltd.

A "Sílica-gel NAM" em "Cromatografia de coluna de sílica-gel NAM" mencionada em todos os exemplos refere-se a NAM-200H ou NAM-300H por Nagara Science Co., Ltd.

A menos que especificamente estabelecido de outro modo, a "cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa " mencionada em todos os exemplos foi realizada sob as seguintes condições.

Coluna

Uma das seguintes colunas foi selecionada para uso :

Companhia: SHISEIDO
Nome: CAPCELL PAK C18
Tamanho: 50 mm × 20 mm I.D.
Tipo: ACR 5 μm
Companhia: YMC
Nome: YMC CombiPrep ODS-A
Tamanho: 50 mm × 20 mm I.D.
Tipo: S-5 μm
Companhia: WAKO
Nome: WAKOpak Combi ODS-A
Tamanho: 50 mm × 20 mm I.D.

Fase móvel

Uma combinação de (1) e (2) abaixo ou uma combinação de (3) e (4) abaixo foi preparada com um gradiente em uma faixa de proporção de 100:0 a 0:100 para uso como a case móvel para cromatografia líquida.

(1) 99,9% água (0,1% de ácido trifluoroacético)
(2) 99,9% acetonitrila(0,1% de ácido trifluoroacético)
(3) 99,9% água (0,1% de ácido acético)

(4) 99,9% acetonitrila(0,1% de ácido acético)

A menos que especificamente estabelecido de outro modo, a resolução ótica utilizando uma SUMICHIRAL OA-2500 em todos os exemplos foi realizada sob as seguintes condições :

Coluna

Nome: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ x 25 cm

Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

[Fase móvel e taxa de eluição]

0,05 M de solução de acetato de amônio-metanol, 10 ml/minuto.

A menos que de outro modo especificado, o termo "Tempo de retenção de HPLC" utilizado em todos os exemplos é o tempo de retenção para resolução ótica sob as seguintes condições.

Coluna

Nome: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ x 25 cm

Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

Fase móvel e taxa de eluição

0,05 M de solução de acetato de amônio-metanol, 10 ml/minuto.

A menos que de outro modo especificado, o termo "dióxido de manganês" utilizado em todos os exemplos refere-se a CMD-1 por Chuo Denki Kogyo Co., Ltd.

O termo "temperatura ambiente" nos exemplos usualmente refere-se a uma temperatura entre cerca de 10°C e 35°C. Os valores de percentagem são percentagens em peso, a menos que de outro modo especificado. Os outros símbolos utilizados nos exemplos significam o seguinte.

^{1}H-RMN: Ressonância magnética nuclear de próton

δ: Desvio químico

s: singleto

d: dubleto

t: tripleto

q: quarteto

m: multipleto

br: amplo

sept: septeto

J: constante de acoplamento

Hz: Hertz

M: mol/L

n-: normal

s-: secundário

t-: terciário

N: Normalidade

$CDCl_3$: deutero clorofórmio

d_6-DMSO: deutero dimetilsulfóxido

CD_3OD: deutero metanol

CD_3CO_2D: deutero ácido acético

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetraidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

DIAD: azodicarboxilato de diisopropila

DEAD: azodicarboxilato de dietila

MS3A: Peneiras Moleculares 3A

$Yb(OTf)_3$: hidrato de trifluorometanossulfonato de itérbio(III)

$Me_3O^+BF_4^-$: tetrafluoroborato de trimetiloxônio

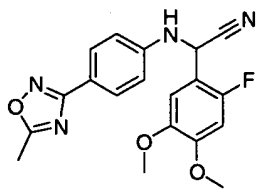
TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio

Exemplo 1:

Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

(1a) (2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il) fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 32



Após adicionar 4,41 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina [CAS Nº 10185-68-9], 4,64 g de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído

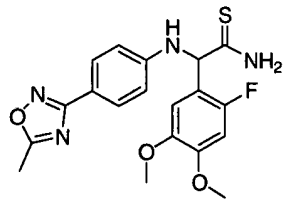
[CAS Nº 71924-62-4], 5 g de peneiras moleculares 3A (a seguir, "MS3A") e 6,69 ml de trimetilsilila cianeto a uma solução de 1,56 g de hidrato de trifluorometanossulfonato de itérbio(III) (a seguir, "$Yb(OTf)_3$") em 100 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas.

Após em seguida adicionar 500 ml de acetato de etila à mistura reacional, ela foi filtrada através de celite e a celite foi lavada com 1000 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (8,84 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,64 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 5,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 6,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(1b) 2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il) fenilamino] tioacetamida.

Fórmula Química 33



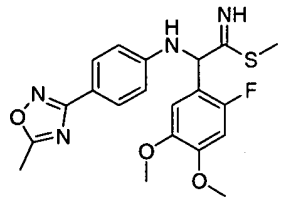
Após adicionar 36,8 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução de 7,97 g de (2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila em 750 ml de um metanol : tetraidrofurano (a seguir, "THF") = solvente misto 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. Em seguida, 1500 ml de acetato de etila e 1000 ml de água foram adicionados à mistura reacional, a agitação foi realizada em temperatura ambiente durante 15 minutos, e o precipitado foi filtrado. A camada orgânica no filtrado foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e combinado com o precipitado

previamente obtido para fornecer o composto do título (8,59 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 2,60 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 5,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 9,54 (br.s, 1H) 9,80 (br.s, 1H)

(1c) Éster metílico de ácido 2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimídico.

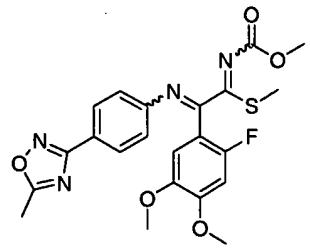
Fórmula Química 34



Após adicionar 3,62 g de tetrafluoroborato de trimetiloxônio (a seguir, "$Me_3O^+BF_4^-$") a uma solução de 8,59 g de 2-(2-flúor-4,5- dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 400 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com diclorometano. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (8,89 g, produto bruto) como um óleo.

(1d) Éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 35



Após adicionar 9,85 ml de 2,4,6-colidina e 4,94 ml de cloroformiato de metila a uma solução de 8,89 g de éster metílico de ácido 2-(2-flúor-

4,5-dimetoxifenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino] tioacetimídico em 300 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, ácido clorídrico diluído foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (4,12 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

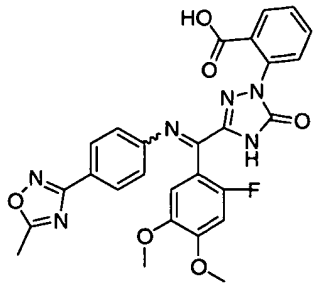
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,61 (d, J = 12,4 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

δ 2,48 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 6,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

(1e) ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

Fórmula Química 36



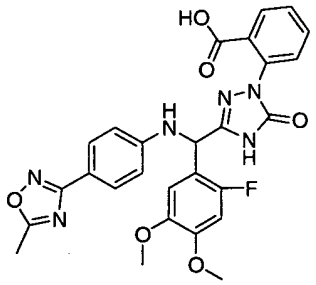
Após adicionar 240 mg de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 0,295 ml de trietilamina a uma solução de 500 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5- dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 10 ml de N,N-dimetilformamida (a seguir, "DMF"), a mistura foi agitada a 85°C durante 21 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional para temperatura ambiente, ácido clorídrico diluído (pH 3-4) foi adicio-

nado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida lavadas com ácido clorídrico diluído (pH 3-4) e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (548 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,62 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H) 6,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,53 (td, J = 8,2,1,3 Hz, 1H) 7,54 (dd, J = 8,2,1,3 Hz, 1H) 7,66 (td, J = 8,2,1,3 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,97 (dd, J = 8,2,1,3 Hz, 1H).

(1f) ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

Fórmula Química 37



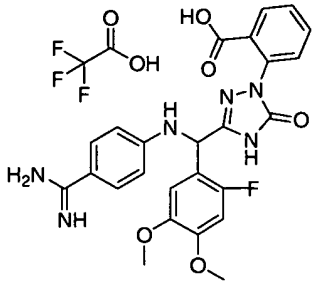
Após adicionar 312 mg de cianotriboridrato de sódio, 0,114 ml de ácido acético e 1,5 g de MS3A a uma solução de 539 mg de ácido 2-(3-{(2-flúor- 4,5- dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino] metil}- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico em 40 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. Em seguida, 0,7 ml de 5N ácido clorídrico foi adicionado, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, acetato de etila e água foram adicionados, e filtração foi realizada com celite. A camada aquosa foi extraída com 50 ml de acetato de etila e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (504 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,89 (s,

1H) 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,84 (d, J = 11,1 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H) 7,44-7,49 (m, 2H) 7,60 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

(1g) trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor- 4,5-dimetoxifenil)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 38



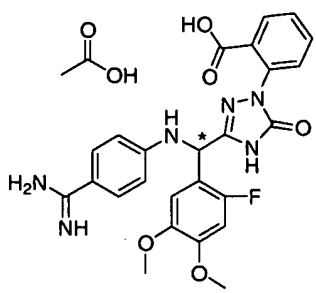
Após adicionar 107 mg de pó de ferro a uma solução de 70 mg de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico em 9 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1, a mistura foi agitada a 55°C durante 40 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 31 mg do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,80 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,95 (s, 1H) 6,86 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 7,48 (dd, J = 8,1,1,1 Hz, 1H) 7,50 (td, J = 8,1,1,1 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,53 (td, J = 8,1,1,5 Hz, 1H) 7,97 (dd, J = 8,1,1,5 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 507 $(M+H)^+$

(1h) Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 39



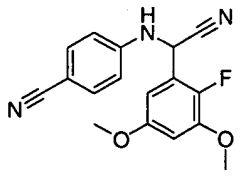
A CHIRALPAK™ AD (tamanho da coluna: 2 cmφ × 25 cmL, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: 2-propanol/hexano=1/3, 0,1% de ácido trifluoroacético, Taxa de eluição: 9 ml / minuto) foi utilizada para resolução ótica de 26 mg de trifluoroacetato de ácido 2-{3[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico (tempo de retenção para o primeiro enantiômero de eluição: 17 minutos, tempo de retenção para o segundo enantiômero de eluição: 37 minutos). Trietilamina foi adicionado ao segundo enantiômero de eluição obtido e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o segundo enantiômero de eluição (4,4 mg) do composto do título.

Exemplo 2:

Acetato de (R) e (S)-4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1-oxipiridin- 2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

(2a) 4-{[ciano-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)metil]amino}benzonitrila.

Fórmula Química 40

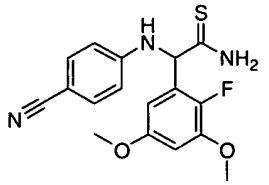


Após adicionar 1,23 g de 4-aminobenzonitrila [CAS Nº 873-74-5], 1,92 g de 2-flúor-3,5-dimetoxibenzaldeído [CAS Nº 113984-71-7], 1,0 g de MS3A e 2,77 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 0,645 g de $Yb(OTf)_3$ em 20 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Após então adicionar 500 ml de acetato de etila e 300 ml de água à mistura reacional, ela foi filtrada através de celite e a celite foi lavada com 500 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (2,59 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,83 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 5,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 6,59 - 6,65 (m, 2H) 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H)

(2b) 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)tioacetamida.

Fórmula Química 41

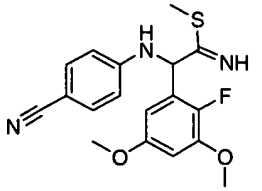


Após adicionar 14,2 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução de 2,59 g de 4-{[ciano-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil) metil]amino}benzonitrila em 300 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Em seguida, um adicional de 14,2 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, 500 ml de acetato de etila e 800 ml de água foram adicionados à mistura reacional, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 300 ml de água e então uma vez com 300 ml de salmoura saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila (1:1)) para fornecer o composto do título (2,01 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 3,74 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,44 (d, J = 5,9 Hz, 1H) 6,63-6,71 (m, 2H) 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 9,58 (br.s, 1H) 9,93 (br.s, 1H).

(2c) éster metílico de ácido 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor- 3,5-dimetoxifenil)tioacetimídico.

Fórmula Química 42

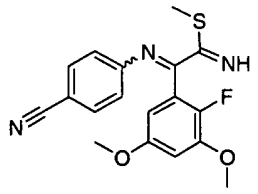


Após adicionar 0,904 g de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 2,01 g de 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)tioacetamida em 150 ml de acetonitrila sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Em seguida, 400 ml de acetato de etila e 300 ml de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foram adicionados e a camada orgânica foi lavada com 300 ml de água e 300 ml de salmoura saturada. A mistura foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso e o agente dessecante foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (2,05 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,33 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 5,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H) 5,91 (br.s, 1H) 6,41 (dd, J = 3,9,3,2 Hz, 1H) 6,50 (dd, J = 6,8,3,2 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

(2d) Éster metílico de ácido 2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5- dimetoxifenil)tioacetimídico.

Fórmula Química 43



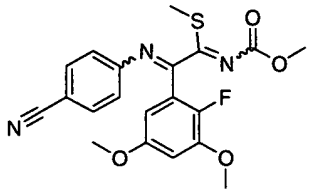
Após adicionar 4,95 g de dióxido de manganês a uma solução de 2,05 g de éster metílico de ácido 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor-3,5- dimetoxifenil)tioacetimídico em 100 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 500 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O composto do título (2,01 g) foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,49 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 6,01 (dd, J = 3,5,3,1 Hz, 1H) 6,51 (dd, J = 7,0,3,1 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

(2e) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5- dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 44



Após adicionar 2,97 ml de 2,4,6-colidina e 1,74 ml de cloroformiato de metila a uma solução de 2,01 g de éster metílico de ácido 2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)tioacetimídico em 80 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 85°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 400 ml de acetato de etila e 200 ml de uma solução de ácido sulfúrico aquosa a 2 % foram adicionados e a camada orgânica foi lavada com 300 ml de água e 300 ml de salmoura saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila (3:2)) para fornecer o composto do título (1,89 g) como um sólido amarelo-claro.

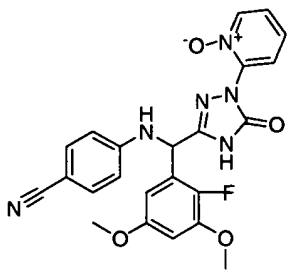
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,66 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,70 (dd, J = 6,6,3,3 Hz, 1H) 6,93 (dd, J = 4,0,3,3 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

δ 2,46 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 6,15 (t, J = 3,3 Hz, 1H) 6,51 (dd, J = 7,2,3,3 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

(2f) 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1-oxipiridin-2-il)-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzonitrila.

Fórmula Química 45



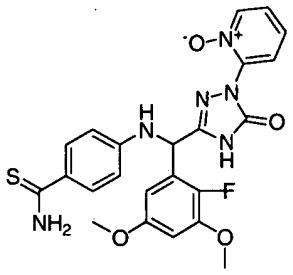
Após adicionar 51 mg de (1-oxipiridin-2-il)hidrazina (Exemplo

(2j)) e 0,056 ml de trietilamina a uma solução de 152 mg de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1- metilsulfaniletilideno]carbâmico em 6 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 20 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1, e em seguida 184 mg de cianotriboridrato de sódio e 0,063 ml de ácido acético foram adicionados antes da agitação em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados e filtração foi realizada com celite. A camada aquosa foi extraída com 50 ml de acetato de etila, e em seguida as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila (1:9)) para fornecer o composto do título (41 mg) como um óleo marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 3,3,2,8 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 7,1,2,8 Hz, 1H) 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,54-7,64 (m, 2H) 7,72 (dd, J = 8,5,1,9 Hz, 1H) 8,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

(2g) 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1-oxipiridin-2-il)-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)tiobenzamida.

Fórmula Química 46



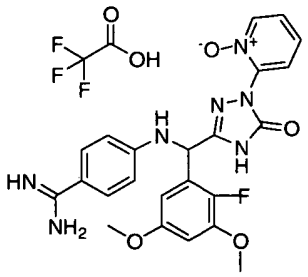
Após adicionar 0,61 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio e 0,079 ml de trietilamina a uma solução de 41 mg de 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1-oxipiridin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzonitrila em 1 ml de piridina, a mistura foi agitada a 60°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura

reacional, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 1 ml de dimetilsulfóxido (a seguir "DMSO"), e a solução foi filtrada através de celite. O filtrado foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (21 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,95 (s, 1H) 6,61-6,64 (m, 2H) 6,69 (d, J = 9,5 Hz, 2H) 7,75-7,64 (m, 2H) 7,72 (dd, J = 7,5,1,8 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 9,5 Hz, 2H) 8,45 (dd, J = 5,5,1,0 Hz, 1H)

(2h) trifluoroacetato de 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1- oxipiridin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 47



Após adicionar 0,44 ml de uma solução de acetonitrila a 0,1 M de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 21 mg de 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)- [5-oxo-1-(1-oxipiridin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil} amino)tiobenzamida em 5 ml de acetonitrila sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de acetonitrila e 1 ml de 2-propanol, e 18 µl de 1,1,3,3-tetrametildisilazano foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida resfriada, e 20 µl de ácido trifluoroacético foram adicionados. O solvente foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (2,9 mg) como um sólido branco.

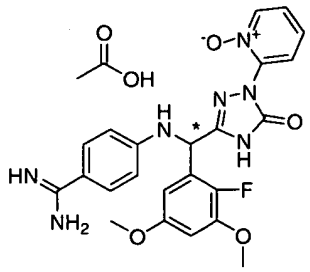
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,99 (s, 1H) 6,60 (dd, J = 3,9,3,0 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 6,8,3,0Hz 1H) 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H)

7,58-7,65 (m, 2H) 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 8,0,2,4 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 5,2,1,5 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 480 $(M+H)^+$

(2i) Acetato de (R) e (S)-4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1- oxipiridin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 48



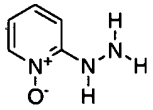
Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 35 mg de trifluoroacetato de 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1- oxipiridin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (8,3 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,97 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 3,9,3,0 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 6,8,3,0Hz 1H) 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,54 (td, J = 7,2,2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,61-7,63 (m, 1H) 7,69 (dd, J = 7,2,2,0 Hz, 1H) 8,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos.

(2j) (1-oxipiridin-2-il)hidrazina.

Fórmula Química 49



Após adicionar 6 ml de monoidrato de hidrazina a 1,66 ml de cloridrato de N-óxido de 2-cloropiridina, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por Cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (888 mg) como um sólido branco amarelado.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 6,70 (td, J = 8,3,1,5 Hz, 1H) 7,33 (ddd, J =

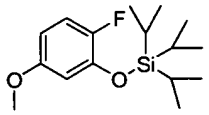
8,3,1,2,0,6 Hz, 1H) 7,46 (ddd, J = 8,3,7,1,1,2 Hz, 1H) 8,00 (ddd, J = 7,1,1,5,0,6 Hz, 1H)

Exemplo 3:

Acetato de (R) e (S)-4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(3a) (2-flúor-5-metoxifenóxi)triisopropilsilano.

Fórmula Química 50



A uma solução de THF de 200 ml contendo 50,1 g de 1-flúor-4-metoxibenzeno e 70 g de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina foram adicionados gota a gota 150 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) durante um período de 30 minutos, a -74°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 3 horas entre -74°C e -70°C, 100 ml de borato de trimetila foram adicionados. A temperatura da mistura reacional foi em seguida lentamente deixada elevar-se para temperatura ambiente. Em seguida, 70 ml de ácido acético e 75 ml de 30% de peróxido de hidrogênio aquoso foram adicionados, e a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi em seguida adicionada à mistura reacional, e em seguida ela foi extraída com uma mistura de hexano e acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 1-flúor-2-hidróxi-4-metoxibenzeno (65,59 g) como um sólido branco.

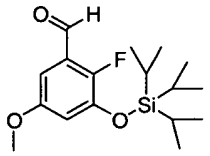
O composto foi dissolvido em 500 ml de DMF, e em seguida 40 g de imidazol e 85 g de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura reacional e extração foi realizada com éter t-butilmetílico. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com 0,5 N de ácido clorídrico e salmoura saturada naquela ordem. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (t-butil metil éter-heptano) para fornecer o compos-

to do título (113,04 g) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,23-1,32 (m, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,39 (dt, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H) 6,50 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 6,93 (dd, J = 8,0, 10,4 Hz, 1H).

(3b) 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído.

Fórmula Química 51

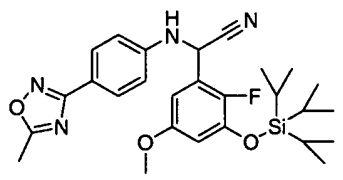


A uma solução de THF de 240 ml contendo 113 g de (2-flúor-5-metoxifenóxi)triisopropilsilano e 70 g de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina foram adicionados gota a gota 150 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) durante um período de 50 minutos, a -74°C. Após agitar durante 3 horas a -60°C, 70 ml de N-formilmorfolina foram adicionados. A temperatura da mistura reacional foi lentamente deixada elevar-se para 6°C. Em seguida, ácido clorídrico a 1N foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriando em gelo, e em seguida a mistura foi extraída com uma mistura de hexano e t-butilmetil éter e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (t-butil metil éter-heptano) para fornecer o composto do título (113,26 g) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,22-1,35 (m, 3H) 3,80 (s, 3H) 6,77 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H) 6,87 (dd, J = 3,2, 4,0 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H)

(3c) (2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadia-zol-3-il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 52



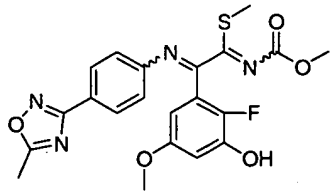
Após adicionar 5,47 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-

il)fenilamina, 10,2 g de 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído, 10 g de MS3A e 6,2 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 1,94 g de $Yb(OTf)_3$ em 100 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante 3 dias em temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e lavagem foi realizada com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (9,01 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,10 (d, J = 8,4 Hz, 18H) 1,22-1,31 (m, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,32 (br.d, J = 6,8 Hz, 1H) 5,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 6,57 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 2,8, 4,4 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(3d) Éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 53



Após adicionar 30 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução de 9,01 g de (2-flúor-5-metóxi-3- triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila em 90 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 50 ml de DMF, e em seguida 5 g de imidazol e 4 ml de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão da reação. Água foi adicionada a uma mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila,

e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)- 2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (9,35 g, produto bruto).

A uma solução de 9,35 g do produto bruto em 100 ml de diclorometano foi adicionado 2 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimida (produto bruto).

O produto bruto foi dissolvido em 50 ml de diclorometano, e em seguida 30 g de dióxido de manganês foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 50 ml de tolueno, e em seguida 9 ml de 2,4,6-colidina e 4 ml de cloroformiato de metila foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido {2-(2-flúor-5-metóxi-3- triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. (6,33 g) como um sólido amarelo.

6,33 g deste composto foi dissolvido em 100 ml de THF, e em seguida 12 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, extração foi realizada

com acetato de etila, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,9 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

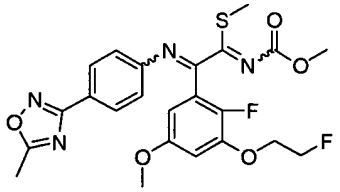
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 6,74 (dd, J = 3,6, 7,2 Hz, 1H) 6,93 (t, J = 3,2 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

δ 2,47 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 6,17 (t, J = 3,2 Hz, 1H) 6,53 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

(3e) Éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico..

Fórmula Química 54



Após adicionar 3,32 g de carbonato de potássio e 3,13 g de 1-flúor-2-iodoetano a uma solução de 5,5 g de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 100 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (5,88 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

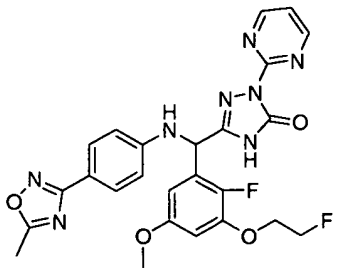
δ 2,46 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 4,10-4,20 (m, 2H) 4,60-4,75 (m, 2H) 6,16-6,20 (m, 1H) 6,47-6,51 (m, 1H) 6,83 (d, J = 8,8

Hz, 2H) 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

δ 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,22-4,31 (m, 2H) 4,71-4,83 (m, 2H) 6,70-6,73 (m, 1H) 7,01-7,04 (m, 1H) 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(3f) 5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin-2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 55



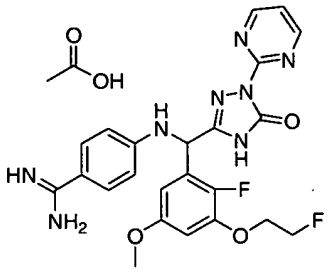
Após adicionar 1,09 g de 2-hidrazinopirimidina [CAS Nº 7504-94-1] e 1,37 ml de trietilamina a uma solução de 5,0 g de éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 50 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 20 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 30 ml de metanol, 10 ml de THF e 3 ml de ácido acético. Em seguida, 2,0 g de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução, e após agitar em temperatura ambiente durante 3 horas, 1,0 g de cianotriboridrato de sódio foi novamente adicionado e agitação foi continuada durante 2 horas e 30 minutos em temperatura ambiente. Água e acetato de etila foram adicionados à mistura reacional, e a porção insolúvel foi filtrada para fornecer o composto do título como um sólido branco. O filtrado foi extraído com acetato de etila e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (total: 4,88 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 2,57 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,24 - 4,38 (m, 2H) 4,66-4,82 (m, 2H) 5,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,60-6,68 (m, 1H) 6,73-6,75 (m, 1H) 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz,

1H) 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H) 12,24 (s, 1H).

(3g) Acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 56



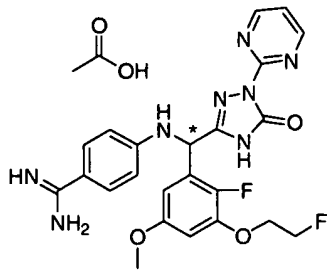
Após adicionar 1,2 g de pó de ferro a uma solução de 1,2 g de 5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona em 18 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1, a mistura foi agitada a 65°C durante 24 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (750 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,21-4,31 (m, 2H) 4,65-4,79 (m, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,6$_{2-6}$,66 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 497 $(M+H)^+$

(3h) Acetato de (R) e (S)-4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 57



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 750 mg de acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina,

e o primeiro enantiômero de eluição (349,9 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,22-4,32 (m, 2H) 4,65-4,80 (m, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,63-6,68 (m, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

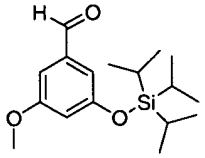
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 4:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-{3-metóxi-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(4a) 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído.

Fórmula Química 58

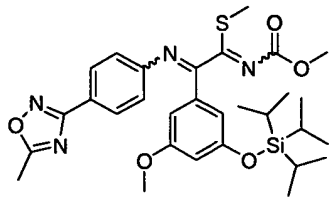


A uma solução de DMF de 50 ml contendo 2,8 g de 3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído [CAS Nº 57179-35-8] foram adicionados 2,5 g de imidazol e 5,9 ml de clorotriisopropilsilano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (5,7 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,29 (sept, J = 7,2 Hz, 3H) 3,83 (s, 3H) 6,67-6,70 (m, 1H) 6,97 (s, 1H) 6,99 (s, 1H) 9,87 (s, 1H).

(4b) Éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico..

Fórmula Química 59



Após adicionar 3,24 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10 g de MS3A, 1,15 g de $Yb(OTf)_3$ e 7,0 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 5,7 g de 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído em 150 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um sólido branco (5,59 g).

A uma solução de 5,59 g do sólido branco obtido em 110 ml de um solvente misto de metanol:THF = 8:3 foram adicionados 60 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 31 horas e 50 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um sólido amarelo-claro (2,90 g).

A uma solução de 2,90 g do sólido amarelo-claro obtido em 30 ml de acetonitrila foram adicionados 896 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo (3,25 g).

A uma solução de 3,25 g do sólido amarelo obtido em acetato de etila foram adicionados 10 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada, e

o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo (2,80 g).

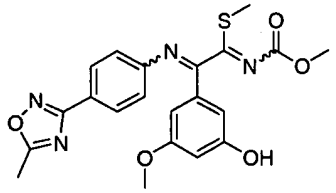
A uma solução de 2,80 g do óleo amarelo obtido em 50 ml de tolueno foram adicionados 2,4 ml de 2,4,6-colidina e 1,2 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,8 g) como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,17-1,32 (m, 3H) 2,31 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 6,59 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,86-6,91 (m, 1H) 7,09-7,13 (m, 1H) 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(4c) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 60



Após adicionar 3,3 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) a uma solução de THF de 15 ml contendo 1,8 g de éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, a mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora e 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o compos-

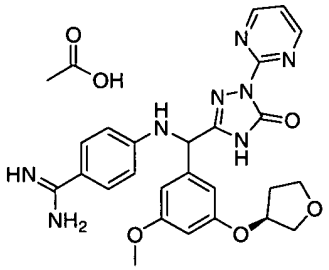
to do título (1,06 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,15 (br.s, 1H) 6,56 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 7,02 (dd, J = 2,4, 2,4 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(4d) Acetato de 4-[({3-metóxi-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzamidina.

Fórmula Química 61



Após adicionar 0,022 ml de (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano, 89,3 mg de trifenilfosfina e 0,155 ml de azodicarboxilato de dietila (a seguir, "DEAD") (2,2 M de solução de tolueno) à uma solução de THF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico a 0°C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 121 mg de um produto bruto.

Em seguida, 22,5 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,028 ml de trietilamina foram adicionados a uma solução de DMF de 1 ml contendo 121 mg do produto bruto obtido, e a mistura foi agitada a 85°C durante 11 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Em seguida, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

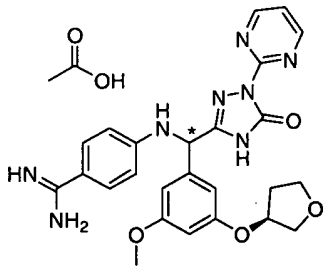
A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (20,75 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 1,95-2,09 (m, 1H) 2,11-2,24 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 3,77 - 3,94 (m, 4H) 4,90-4,99 (m, 1H) 5,62 (s, 1H) 6,39 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,74 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 503 $(M+H)^+$

(4e) Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-metóxi-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi] fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil) amino]benzamidina.

Fórmula Química 62



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 20,75 mg de acetato de 4-[({3-metóxi-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil) amino]benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (8,35 mg) do composto do título foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 1,97-2,07 (m, 1H) 2,11-2,23 (m, 1H) 3,70 - 3,98 (m, 7H) 4,89 - 5,01 (m, 1H) 5,59 (s, 1H) 6,37 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,69 (s, 1H) 6,74 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

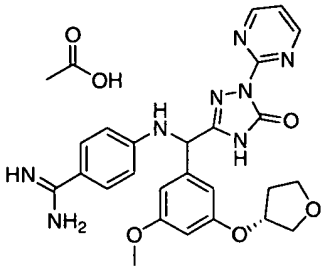
Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo 5:

Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-metóxi-5-[(R)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil) amino]benzamidina.

(5a) Acetato de 4-[({3-metóxi-5-[(R)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzamidina.

Fórmula Química 63



Após adicionar 0,022 ml de (S)-(+)-3-hidroxitetraidrofurano, 89,3 mg de trifenilfosfina e 0,155 ml de DEAD (2,2 M, solução de tolueno) a uma solução de THF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (4c)) a 0°C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 121 mg de um produto bruto.

Em seguida, 22,5 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,028 ml de trietilamina foram adicionados a uma solução de DMF de 1 ml contendo 121 mg do produto bruto obtido, e a mistura foi agitada a 85°C durante 11 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Em seguida, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 14 horas sob uma atmos-

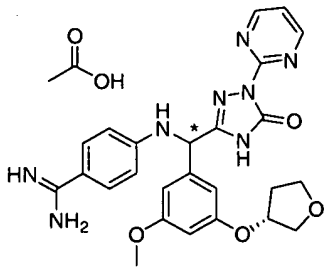
fera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (21,38 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,80-2,27 (m, 5H) 3,65-3,96 (m, 7H) 4,94 (br.s, 1H) 5,64 (s, 1H) 6,39 (s, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,74 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 503 $(M+H)^+$

(5b) Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-metóxi-5-[(R)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil) amino]benzamidina.

Fórmula Química 64



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 21,38 mg de acetato de 4-[({3-metóxi-5-[(R)-(tetraidrofuran- 3-il)óxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição (8,79 mg) do composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,01-2,11 (m, 1H) 2,15-2,28 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 3,78-3,94 (m, 4H) 4,92-5,00 (m, 1H) 5,58 (s, 1H) 6,38 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,74 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

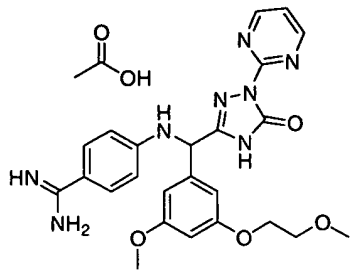
Exemplo 6:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo- 1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(6a) Acetato de 4-({[3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-

4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 65



Após adicionar 94 mg de carbonato de potássio e 0,043 ml de 1-bromo-2-metoxietano a uma solução de DMF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4] oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (4c)), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas e 50 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado para fornecer 114 mg de um produto bruto.

Em seguida, 25 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,031 ml de trietilamina foram adicionados a uma solução de DMF de 1 ml contendo 114 mg do produto bruto obtido, e a mistura foi agitada a 85°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,05 ml de ácido acético. Em seguida, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 11 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (17,93 mg) como

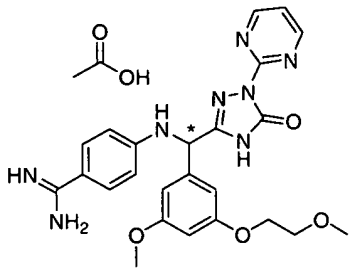
um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,64-3,72 (m, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,01-4,12 (m, 2H) 5,61 (s, 1H) 6,45 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

(6b) Acetato de (R) e (S)-4-[([3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzamidina.

Fórmula Química 66



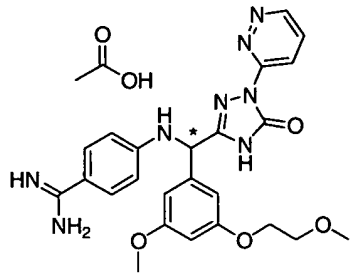
Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 17,93 mg de acetato de 4-({[3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição (5,86 mg) do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,64-3,72 (m, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,02-4,12 (m, 2H) 5,59 (s, 1H) 6,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

Exemplo 7: acetato de (R) e (S)-4-({[3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5- oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 67



Após adicionar 94 mg de carbonato de potássio e 0,043 ml de 1-bromo-2-metoxietano a uma solução de DMF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (4c)), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada através de PRE-SEP®. O filtrado foi concentrado para fornecer 112 mg de um produto bruto.

A uma solução de DMF de 1 ml do produto bruto obtido foram adicionados 33 mg de cloridrato de 3-hidrazinopiridazina [CAS Nº 117043-87-5] e 0,063 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 11 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

O resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Em seguida, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 2,4 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 18 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-({[3-metóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

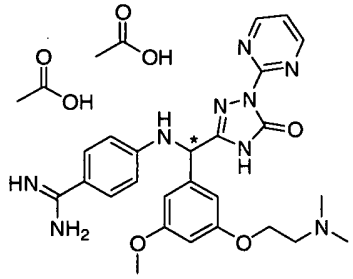
O composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (4,57 mg) do composto do título foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,65-3,71 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 4,02-4,09 (m, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,41 (t, J = 2,4 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H) 8,56 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H) 8,99 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 8: Diacetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5- metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 68



Após adicionar 40 mg de 2-dimetilaminoetanol, 120 mg de trifenilfosfina e 0,200 ml de DEAD (2,2 M, solução de tolueno) a uma solução de THF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (4c)) a 0°C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 55 mg de um produto bruto.

A uma solução de DMF de 1 ml contendo 55 mg do produto bruto obtido foram adicionados 12 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,015 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 11 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,1 ml de ácido

acético. Em seguida, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 2,4 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 18 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

O produto bruto obtido foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (4,35 mg) do composto do título foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 6H) 2,49 (s, 6H) 2,96 (dd, J = 5,2, 5,6 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,14 (dd, J = 5,2, 5,6 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,47 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,77 (t, J = 2,0 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

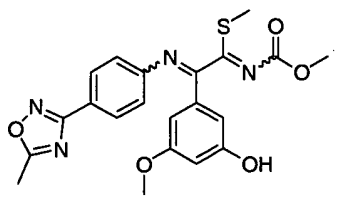
Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos.

Exemplo 9:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(9a) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 69



Após adicionar 3,41 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 6,0 g de MS3A, 1,21 g de $Yb(OTf)_3$ e 4,9 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 6,0 g de 3-metóxi-5-

triisopropilsilaniloxibenzaldeído (Exemplo (4a)) em 200 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 23 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo obtido em 225 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 40 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 7 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 100 ml de diclorometano foram adicionados 3,4 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo.

A uma solução do óleo amarelo obtido em 200 ml de tolueno foram adicionados 10,8 ml de 2,4,6-colidina e 5,4 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 46 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada, água foi adicionada ao filtrado, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo amarelo (2,22 g).

A uma solução de THF de 20 ml contendo o óleo amarelo obtido

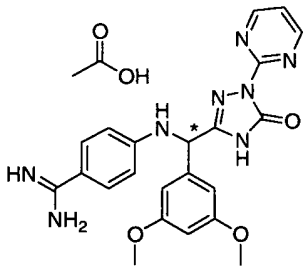
foram adicionados 4,1 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF), e a mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,15 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,15 (br.s, 1H) 6,56 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 7,02 (dd, J = 2,4, 2,4 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(9b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3,5- dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 70



Após adicionar 63 mg de carbonato de potássio e 0,017 ml de iodeto de metila a uma solução de DMF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado para fornecer 106 mg de um produto bruto.

Em seguida, 25 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,031 ml de trietilamina foram adicionados a uma solução de DMF de 1 ml contendo 106 mg do produto bruto obtido, e a mistura foi agitada a 85°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resí-

duo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,05 ml de ácido acético. Após adicionar 200 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

O produto bruto obtido foi oticamente resolvido utilizando a CHIRALPAK® AD-H (tamanho da coluna: 2 cmφ × 25 cmL, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: 2-propanol/hexano=2/3, 0,1% de ácido trifluoroacético, Taxa de eluição: 9 ml / minuto) (tempo de retenção para o primeiro enantiômero de eluição: 17 min). Trietilamina foi adicionado ao primeiro enantiômero de eluição obtido e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 2,2 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 0,6:0,6:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético), para fornecer um isômero ótico do composto do título (10,84 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,75 (s, 6H) 5,62 (s, 1H) 6,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,72 (s, 2H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

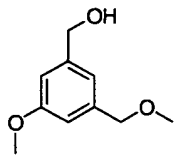
Espectro de massa (ESI)m/z: 447 $(M+H)^+$

Exemplo 10:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(10a) (3-metóxi-5-metoximetilfenil)metanol.

Fórmula Química 71



A uma solução de THF de 50 ml contendo 4 g de 5-metóxi-1,3-benzenodimetanol foram adicionados 951 mg de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) a 0°C. Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, 3,58 g de cloreto de t-butildimetilsilila foram adicionados e agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 70 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo amarelo-claro (3,74 g).

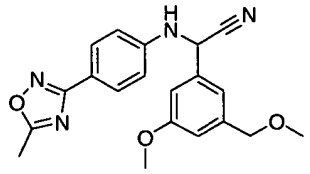
A uma solução de THF de 10 ml contendo 1 g do óleo amarelo-claro obtido foram adicionados 212 mg de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) a 0°C. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, 0,5 ml de iodeto de metila foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 10 ml de THF foram adicionados 4,3 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) a 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (618 mg) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,39 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,43 (s, 2H) 4,67 (s, 2H) 6,81 (s, 1H) 6,85 (s, 1H) 6,91 (s, 1H).

(10b) (3-metóxi-5-metoximetilfenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 72



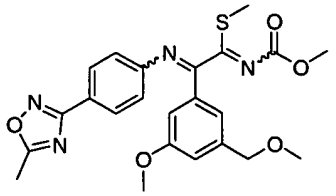
A uma solução de 618 mg de (3-metóxi-5-metoximetilfenil)metanol em 15 ml de diclorometano foram adicionados 4,5 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 23 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 10 ml de diclorometano foram adicionados 550 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 1 g de MS3A, 195 mg de $Yb(OTf)_3$ e 0,79 ml de cianeto de trimetilsilila, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,25 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,63 (s, 3H) 3,42 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,46 (s, 2H) 5,44 (br.s, 1H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (s, 1H) 7,0$_{2-7}$,04 (m, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(10c) Éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 73



A uma solução de 1,25 g de (3-metóxi-5-metoximetilfenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila em 30 ml de um solvente

misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 10 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

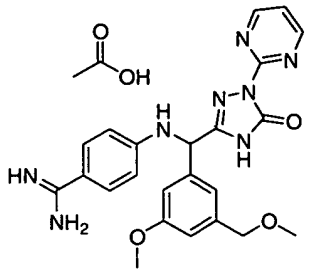
Após adicionar 550 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução do resíduo em 15 ml de diclorometano, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 6,5 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em 20 ml de diclorometano, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 1,35 ml de 2,4,6-colidina e 0,67 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 20 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 5 horas e 20 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (400 mg) como um óleo amarelo.

(10d) Acetato de 4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 74



Após adicionar 49 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,062 ml de trietilamina a uma solução de DMF de 1 ml contendo 210 mg de éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., a mistura foi agitada a 85°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 250 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

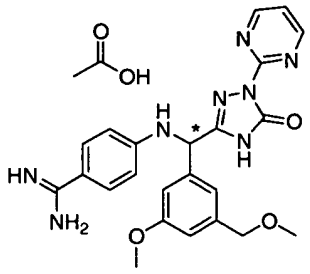
A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 200 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 13 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (58,4 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,35 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,41 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,76-6,95 (m, 3H) 7,06 (s, 1H) 7,11 (s, 1H) 7,33 (br.s, 1H) 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 3,6 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$

(10e) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 75



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 58,4 mg de acetato de 4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (24,57 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,33 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 4,39 (s, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,84 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,06 (s, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,29 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

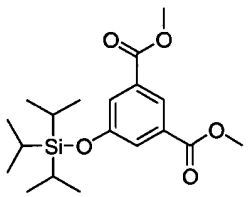
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 11:

Acetato de 4-{[(3-fluorometil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(11a) Éster dimetílico de ácido 5-triisopropilsilaniloxiisoftálico

Fórmula Química 76

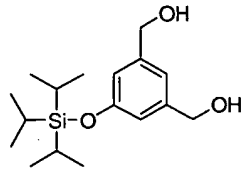


Após adicionar 5,1 g de imidazol e 12,9 ml de clorotriisopropilsilano a uma solução de DMF de 100 ml contendo 10,5 g de éster dimetílico de ácido 5-hidroxiisoftálico, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (21,53 g) como um óleo incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,10 (d, J = 7,6 Hz, 18H) 1,26 (sept, J = 7,6 Hz, 3H) 3,93 (s, 6H) 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 2H) 8,25 (t, J = 1,2 Hz, 1H).

(11b) (3-hidroximetil-5-triisopropilsilaniloxifenil)metanol.

Fórmula Química 77

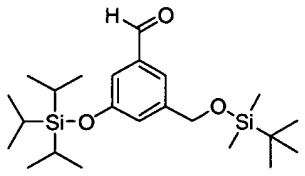


A uma solução de THF de 100 ml contendo 21,53 g de éster dimetílico de ácido 5-triisopropilsilaniloxiisoftálico foram adicionados 7,1 g de hidreto de alumínio de lítio a 0°C. Após agitar a 0°C durante 1 hora, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e 30 minutos. Água e hidróxido de sódio aquoso a 1N foram adicionados à mistura reacional que foi em seguida filtrada através de celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (13,53 g) como um sólido incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,29 (sept, J = 7,2 Hz, 3H) 4,63 (s, 4H) 6,80 (s, 2H) 6,93 (s, 1H).

(11c) 3-(t-butildimetilsilaniloximetil)-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído.

Fórmula Química 78



A uma solução de THF de 50 ml contendo 13,53 g de (3-hidroximetil-5-triisopropilsilaniloxifenil)metanol foi adicionado 1,57 g de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) a 0°C. Após agitar em temperatura ambiente durante 15 minutos, 6,6 g de cloreto de t-butildimetilsilila foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e 15 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e

salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo incolor (9,74 g).

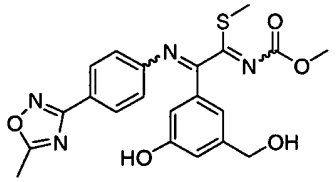
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,09 (s, 6H) 0,94 (s, 9H) 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,26 (sept, J = 7,2 Hz, 3H) 4,61 (s, 2H) 4,67 (s, 2H) 6,76 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,84 (s, 1H)

A uma solução de 9,74 g do óleo incolor obtido em 200 ml de diclorometano foram adicionados 28 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título (8,05 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,11 (s, 6H) 0,95 (s, 9H) 1,10 (d, J = 7,6 Hz, 18H) 1,28 (sept, J = 7,6 Hz, 3H) 4,74 (s, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,36 (s, 1H) 9,91 (s, 1H)

(11d) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-hidroximetilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico..

Fórmula Química 79



Após adicionar 3,34 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10 g de MS3A, 1,18 g de $Yb(OTf)_3$ e 4,8 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 8,05 g de 3-(t-butildimetilsilaniloximetil)-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído em 100 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um sólido amarelo-claro (6,95 g).

A uma solução de 6,95 g do sólido amarelo-claro obtido em 120 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 60 ml de

uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Água foi adicionada a uma mistura reacional, que foi em seguida filtrada para fornecer um sólido branco (7,02 g).

A uma solução de 7,02 g do sólido branco obtido em 100 ml de diclorometano foram adicionados 1,86 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 26 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 1,24 g de imidazol e 1,83 g de cloreto de t-butildimetilsilila a uma solução do resíduo em 50 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

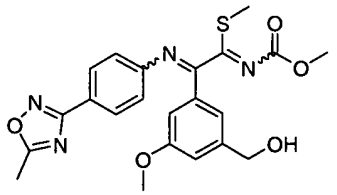
Após adicionar 8 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em 100 ml de diclorometano, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 5 ml de 2,4,6-colidina e 2,5 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 100 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 8 horas e 40 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada, água foi adicionada ao filtrado, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo amarelo (6,16 g).

A uma solução de THF de 100 ml contendo 6,16 g do óleo amarelo obtido foram adicionados 19 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (2,48 g) como um sólido amarelo.

(11e) Éster metílico de ácido {2-(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 80



A uma solução de DMF de 3 ml contendo 700 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-hidroximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foram adicionados 440 mg de carbonato de potássio e 0,15 ml de iodeto de metila, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (544 mg) como um sólido amarelo.

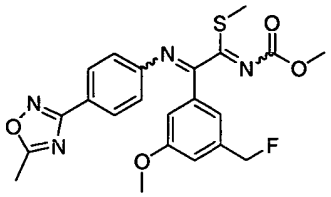
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 4,73 (d, J = 4,4 Hz, 2H) 7,12 (br.s, 1H) 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,36-7,42 (m, 2H) 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(11f) Éster metílico de ácido {2-(3-fluorometil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-

[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

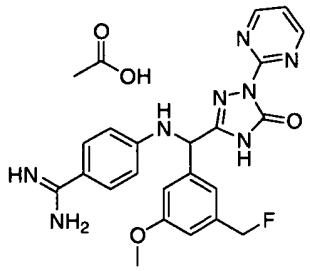
Fórmula Química 81



A uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. em 1,5 ml de diclorometano foi adicionado 0,057 ml de trifluoreto de [bis(2-metoxietil)amino]súlfur a -78°C. Após agitar a -78°C durante 5 minutos, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 25 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (59 mg) como um óleo amarelo.

(11g) Acetato de 4-{[(3-fluorometil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 82



Após adicionar 14 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,015 ml de trietilamina a uma solução de DMF de 1 ml contendo 59 mg de éster metílico de ácido {2-(3-fluorometil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, a mistura foi agitada a 85°C durante 22 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,75 ml de metanol, 0,75 ml de THF e 0,05 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambien-

te durante 3 horas e 40 minutos. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 2,4 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (14,16 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 5,31 (d, J = 47,6 Hz, 2H) 5,68 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

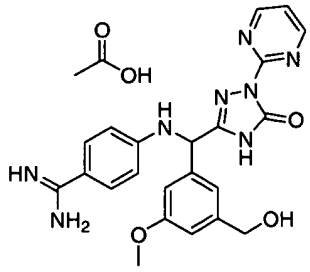
Espectro de massa (ESI)m/z: 449 $(M+H)^+$

Exemplo 12:

Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)- (5- oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(12a) Acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 83



Após adicionar 24 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,030 ml de trietilamina a uma solução de DMF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (11e)), a mistura foi agitada a 85°C durante 14 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,050 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg

de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

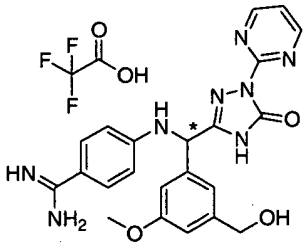
A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 150 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 17 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (28,50 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,58 (s, 2H) 5,68 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,91 (s, 1H) 7,03 (s,1H) 7,13 (s, 1H) 7,35 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 447 $(M+H)^+$

(12b) Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 84



Após adicionar ácido trifluoroacético a uma suspensão de 28,5 mg de acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina em 2,85 ml de DMSO, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição foi obtido. Este foi dissolvido em um solvente misto de ácido trifluoroacético:acetonitrila:água = 1:50:50 e concentrado, e o primeiro enantiômero de eluição (9,80 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,81 (s, 3H) 4,59 (s, 2H) 5,70 (s, 1H) 6,88 (d,

J = 9,2 Hz, 2H) 6,93 (s, 1H) 7,03 (s,1H) 7,13 (s, 1H) 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

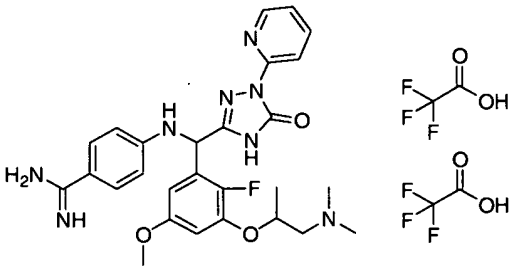
Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos

Exemplo 13:

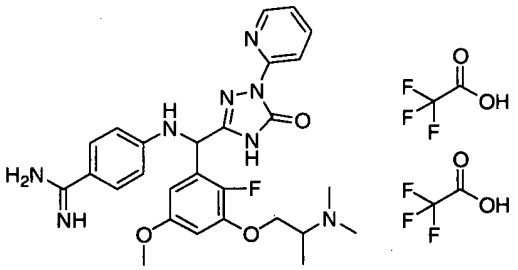
Bistrifluoroacetato de 4-({[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-2-flúor-5- metoxifenil]- (5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil}amino)benzamidina. e

Bistrifluoroacetato de 4-({[3-(2-dimetilaminopropóxi)-2-flúor-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 85



Fórmula Química 86



Após adicionar 217 mg de carbonato de potássio e 124 mg de cloridrato de (2-cloropropil)dimetilamina a uma solução de DMF de 3 ml contendo 300 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmi-co (Exemplo (3d)), a mistura foi agitada a uma temperatura externa de 80°C durante 20 horas e 30 minutos. Em seguida, 20 mg de iodeto de tetrabutilamônio foram adicionados à mistura reacional e agitação foi continuada na mesma temperatura durante 5 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo obtido foi ligeiramente purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (clorofórmio-metanol) para fornecer 210 mg de um produto bruto.

Após dissolver 50 mg dos 210 mg de produto bruto obtido em 2

ml de DMF, 15 mg de 2-hidrazinopiridina e 0,025 ml de trietilamina foram adicionados à solução e a mistura foi agitada a 80°C durante 10 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Em seguida, 1 ml de metanol e 0,014 ml de ácido acético foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. A esta solução foram adicionados 30 mg de cianotriboridrato de sódio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Em seguida, 1,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. Após adicionar 50 mg de pó de ferro à solução, a mistura foi agitada a 60°C durante 14 horas e 45 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético), para fornecer uma mistura dos dois compostos títulos (3,98 mg) como um óleo marrom-claro.

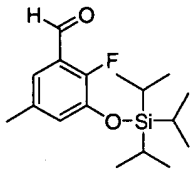
Espectro de massa (ESI)m/z: 535 $(M+H)^+$

Exemplo 14:

Trifluoroacetato de 4-({(2-flúor-3-metóxi-5-metilfenil)-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

(14a) 2-flúor-5-metil-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído.

Fórmula Química 87



Após adicionar 10,4 g de imidazol a uma solução de DMF de 200 ml contendo 17,6 g de 2-flúor-5-metilfenol [CAS Nº 63762-79-8], a mistura reacional foi resfriada para 0°C. Em seguida, 33,5 ml de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com água e seca-

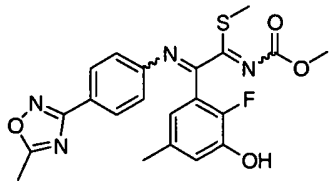
da sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 30 ml de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina e 300 ml de THF ao resíduo obtido, a solução foi resfriada para uma temperatura externa de -78°C. Em seguida, 100 ml de n-butil lítio (1,6 M, solução de hexano) foram adicionados gota a gota durante um período de 20 minutos. Após agitar durante 2 horas a -78°C, 18,3 ml de N-formilmorfolina foram adicionados. A temperatura da mistura reacional foi deixada elevar-se para temperatura ambiente, e agitação foi continuada durante 13 horas e 20 minutos. Gelo foi adicionado à mistura reacional, que foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. Após adicionar acetato de etila e água ao resíduo, extração foi realizada duas vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (36,1 g) como um óleo incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,24-1,33 (m, 3H) 2,31 (s, 3H) 6,99 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H) 7,20 (dd, J = 1,6, 5,6 Hz, 1H) 10,30 (s, 1H).

(14b) Éster metílico de ácido {2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 88



Após adicionar 5,8 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10 g de 2-flúor-5-metil-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído, 10 g de MS3A e 8,9 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 2,0 g de $Yb(OTf)_3$ em 200 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila.

A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, acetato de etila e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foram adicionados ao resíduo, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo amarelo (13,7 g).

A uma solução de THF de 200 ml contendo 13,7 g do óleo amarelo obtido foram adicionados 45 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 11 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Em seguida, 300 ml de acetonitrila foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. Após adicionar 4,3 g de $Me_3O^+BF_4^-$ à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 200 ml de diclorometano e 30 g de dióxido de manganês ao resíduo obtido, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Em seguida, 200 ml de tolueno foi adicionado para dissolver o resíduo obtido. Após adicionar 12,8 ml de 2,4,6-colidina e 6,4 ml de cloroformiato de metila à solução, a mistura foi agitada a 85°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi la-

vada com ácido clorídrico a 1N resfriado, carbonato de hidrogênio de sódio saturado resfriado, água e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo amarelo (12,2 g).

A uma solução de THF de 200 ml contendo 12,2 g do óleo amarelo obtido foram adicionados 16,3 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,59 g, mistura isomérica).

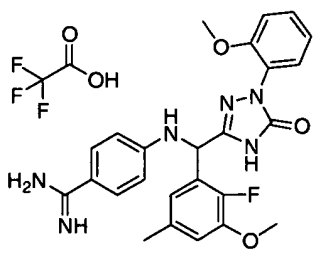
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,19 (s, 3H) 2,46 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 6,48 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H) 6,77-6,80 (m, 1H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 2,32 (s, 6H) 2,65 (s, 3H) 3,57 (s, 3H) 6,96-6,99 (m, 1H) 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,18-7,19 (m, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(14c) Trifluoroacetato de 4-({(2-flúor-3-metóxi-5-metilfenil)-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 89



Após adicionar 140 mg de carbonato de potássio e 140 mg de iodometano a uma solução de DMF de 3 ml contendo 220 mg de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, a mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante 17 horas e 15 minutos. Acetato de etila e água foram adicionados à mistura reacional, e extração foi realizada duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água e secada utilizando sulfato de magnésio. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Metade do resíduo obtido foi dissolvido em 1 ml de DMF, e após adicionar 38 mg de cloridrato de (2-metoxifenil)hidrazina e 0,070 ml de trietilamina à solução, a mistura foi agitada a 85°C durante 7 horas e 15 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Em seguida, 1 ml de metanol e 0,090 ml de ácido acético foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. A esta solução foram adicionados 100 mg de cianotriboridrato de sódio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Em seguida, 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. Após adicionar 140 mg de pó de ferro à solução, a mistura foi agitada a 55°C durante 17 horas e 15 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (4,15 mg) como um sólido branco.

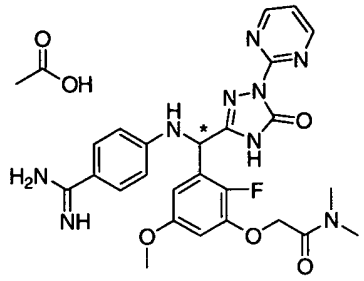
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,31 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 5,95 (s, 1H) 6,83-6,86 (m, 3H) 6,94 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H) 7,02 (dt, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H) 7,14 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 7,30 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H) 7,43 (ddd, J = 1,2, 7,2, 8,4 Hz, 1H) 7,62-7,65 (m, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

Exemplo 15:

Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-flúor-5- metoxifenóxi}-N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 90



Após adicionar 53 mg de carbonato de potássio, 10 mg de iodeto de tetrabutilamônio e 53 mg de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida a uma solução de DMF de 1 ml contendo 100 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (3d)), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 26 horas e 30 minutos. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, PRESEP® foi utilizado para filtração, e o filtrado foi concentrado.

O resíduo obtido foi dissolvido em 1 ml de DMF, e em seguida 22 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,046 ml de trietilamina foram adicionados à solução e a mistura foi agitada a 85°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Em seguida, 1 ml de metanol e 0,070 ml de ácido acético foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. Após em seguida adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, ela foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Em seguida, 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados para dissolver o resíduo obtido. Após em seguida adicionar 121 mg de pó de ferro à solução, a mistura foi agitada a 60°C durante 13 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético). O produto bruto obtido foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (7,60 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,67-6,69 (m, 1H)

6,85 (d J = 8,8 Hz, 2H) 7,28-7,30 (m, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

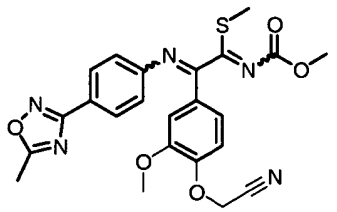
Tempo de retenção de HPLC: 19 minutos.

Exemplo 16:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(16a) Éster metílico de ácido {2-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. .

Fórmula Química 91



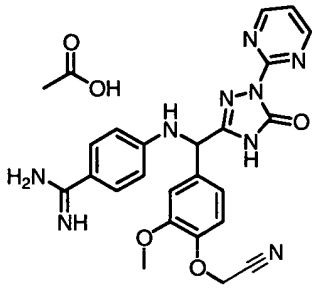
Após dissolver 520 mg de éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (18d)) em 5 ml de DMF, 262 mg de carbonato de potássio e 107 µl de bromoacetonitrila foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (514 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,32 (dd, J = 8,4,2,0 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(16b) Acetato de 4-{[(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 92



A uma solução de 535 mg de éster metílico de ácido {2-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 8 ml de DMF foram adicionados 123 mg de 2-hidrazinopirimidina e 312 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 6 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Em seguida, 229 µl de ácido acético e 357 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e 30 minutos. Após adicionar acetato de etila à mistura reacional, ela foi filtrada através de uma quantidade pequena de sílica-gel NAM, e a sílica-gel foi lavada com acetato de etila-metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila), para fornecer (2-metóxi-4-{[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}fenóxi)acetonitrila.

A uma solução deste composto em 9 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 300 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 150 mg do composto do título.

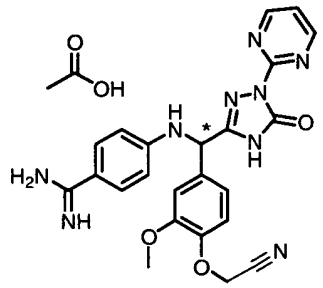
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,87 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 5,72 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,13 (m, 2H) 7,26 (br.s, 1H) 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 472 $(M+H)^+$

(16c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo- 1-

pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 93



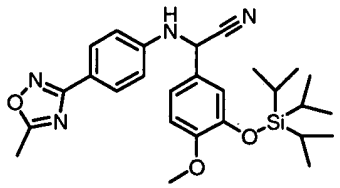
Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 120 mg de acetato de 4-{[(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (40,5 mg) do composto do título foi obtido. Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 17:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-etóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(17a) (4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila.

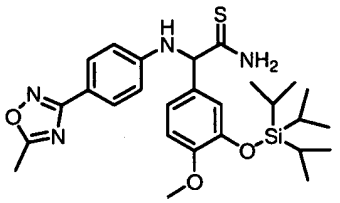
Fórmula Química 94



Após adicionar 3,19 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10 g de MS3A, 1,56 g de $Yb(OTf)_3$ e 4,84 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 5,6 g de 4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído [CAS Nº 179260-96-6] em 98 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um sólido branco (5,59 g).

(17b) 2-(4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]tioacetamida.

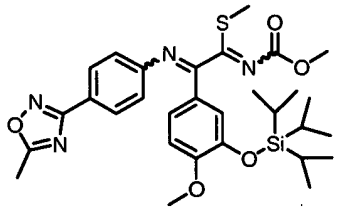
Fórmula Química 95



Após adicionar 30,8 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução de 8,92 g de (4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila em 300 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (8,59 g) como um produto bruto.

(17c) Éster metílico de ácido {2-(4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 96



Após adicionar 2,35 g de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 7,26 g de 2-(4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 179 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com diclorometano. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do produto bruto obtido em 300 ml de tolueno foram adicionados 6,4 ml de 2,4,6-colidina e 3,2 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de

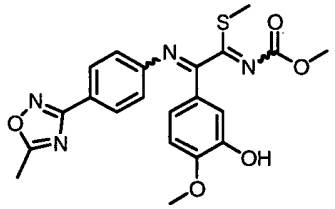
nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, ácido clorídrico diluído foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,52 g, mistura isomérica) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,24-1,27 (m, 3H) 2,30 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,41 (m, 2H) 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(17d) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 97



Após dissolver 3,52 g de éster metílico de ácido {2-(4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. em 50 ml de THF, 6,49 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,88 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

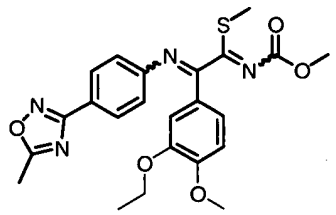
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 5,67 (s, 1H) 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,36 (dd, J = 8,4,2,0 Hz, 1H)

7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(17e) Éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 98



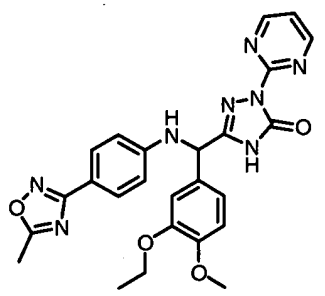
Após dissolver 1,0 g de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 10 ml de DMF, 473 mg de carbonato de potássio e 219 µl de iodoetano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (983 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,50 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (dd, J = 8,4,2,4 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(17f) 5-{(3-etóxi-4-metoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 99

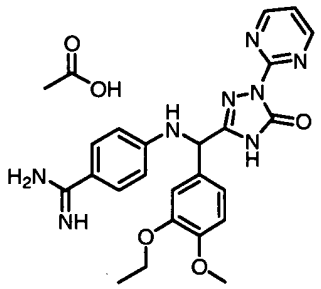


Após adicionar 230 mg de 2-hidrazinopirimidina e 293 µl de trietilamina a uma solução de DMF de 50 ml contendo 983 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., a mistura foi agitada a 85°C durante 10 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 30 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 420 µl de ácido acético e 657 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional que foi em seguida filtrada através de uma quantidade pequena de sílica-gel NAM, e a sílica-gel foi lavada com acetato de etila-metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (400 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 2,58 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,1$_{2-7}$,17 (m, 3H) 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

(17g) Acetato de 4-{[(3-etóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 100



A uma solução de 70 mg de 5-{(3-etóxi-4-metoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 70 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de

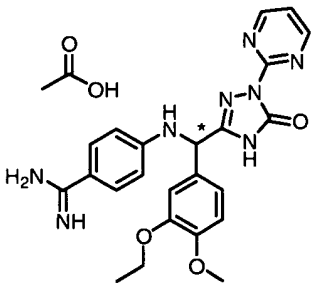
fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético), para fornecer 41 mg do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,10 (dd, J = 8,0,2,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$

(17h) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-etóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 101



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 250 mg de acetato de 4-{[(3-etóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (103 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,10 (dd, J = 8,0,2,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

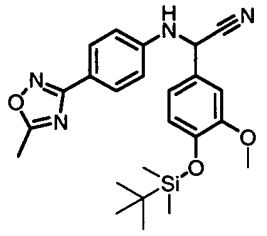
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 18:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-etóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(18a) (4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 102

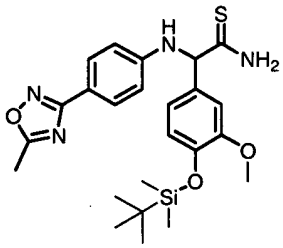


Após adicionar 3,12 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 3,3 g de MS3A, 1,11 g de $Yb(OTf)_3$ e 4,75 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 5,0 g de 4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxibenzaldeído [CAS Nº 69404-94-0] em 98 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 23 horas. Em seguida, 500 ml de acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, a mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura saturada, e em seguida secadas sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (8,45 g) como um produto bruto.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,19 (s, 6H) 1,01 (s, 9H) 2,64 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 4,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 5,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,03-7,08 (m, 2H) 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(18b) 2-(4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

Fórmula Química 103



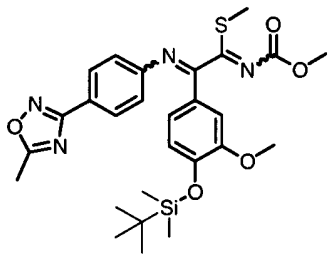
Após adicionar 32 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução de 8,45 g de (4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxifenil)- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila em 300 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 23 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada

orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (8,26 g) como um produto bruto.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,16 (s, 6H) 0,99 (s, 9H) 2,62 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 5,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,90-6,93 (m, 2H) 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(18c) Éster metílico de ácido {2-(4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxifenil)-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 104



Após adicionar 2,89 g de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 8,26 g de 2-(4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 400 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com diclorometano. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 300 ml de tolueno foram adicionados 8,28 ml de 2,4,6-colidina e 4,15 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, ácido clorídrico diluído foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (4,11 g,

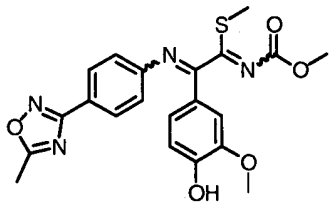
mistura isomérica) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 0,19 (s, 6H) 1,00 (s, 9H) 2,31 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,18-7,20 (m, 2H) 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

(18d) Éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico..

Fórmula Química 105



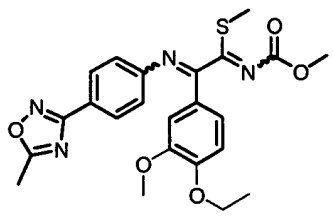
Após dissolver 2,62 g de éster metílico de ácido 2-(4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 52 ml de THF, 4,96 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,87 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,31 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,23 (br.d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,59 (br.s, 1H) 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(18e) Éster metílico de ácido {2-(4-etóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 106



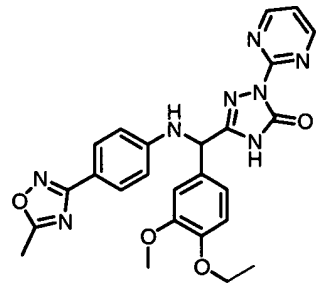
Após dissolver 500 mg de éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 10 ml de DMF, 314 mg de carbonato de potássio e 118 µl de iodoetano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (435 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,51 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,15 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (dd, J = 8,8,2,0 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(18f) 5-{(4-etóxi-3-metoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin-2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 107



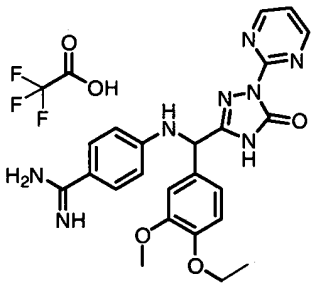
Após adicionar 102 mg de 2-hidrazinopirimidina e 129 µl de trietilamina a uma solução de 435 mg de éster metílico de ácido {2-(4-etóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 15 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 20

horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 20 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Em seguida, 186 µl de ácido acético e 292 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e 30 minutos. Após adicionar acetato de etila à mistura reacional, ela foi filtrada através de uma quantidade pequena de sílica-gel NAM, e a sílica-gel foi lavada com acetato de etila-metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (152 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 2,57 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 8,4,2,4 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

(18g) Trifluoroacetato de 4-{[(4-etóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 108



A uma solução de 35 mg de 5-{(4-etóxi-3-metoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 30 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 18,3 mg do composto do título.

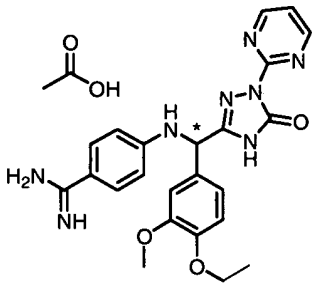
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

7,06 (br.d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,14 (br.s, 1H) 7,37 (br.s, 1H) 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,77 (br.s, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$

(18h) Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-etóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 109



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 75 mg de acetato de 4-{[(4-etóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (produzido pelo mesmo procedimento como no Exemplo (18g), utilizando 0,1% de ácido acético em lugar de 0,1% de ácido trifluoroacético no Exemplo (18g)), e o primeiro enantiômero de eluição (20 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

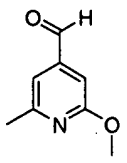
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 19:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H -[1,2,4]triazol-3-il]-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil}amino)benzamidina.

(19a) 2-metóxi-6-metilpiridina-4-carbaldeído.

Fórmula Química 110



A uma solução de 5,0 g de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico [CAS Nº 25462-85-5] em 50 ml de tolueno foram adicionados 3,9 ml de cloreto de tionila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante 1 hora sob refluxo. Após resfriar a mistura reacional para 0°C, 30 ml de uma mistura de solvente metanol:tolueno = 1:2 foram adicionados a ela a

0°C durante um período de 10 minutos. A mistura reacional foi em seguida agitada durante 1 hora sob refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional para 0°C, carbonato de potássio aquoso saturado foi adicionado a ela e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo obtido em 10 ml de dioxano foram adicionados 4,4 g de metóxido de sódio, e a mistura foi agitada durante 2 horas sob refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada para 0°C, e em seguida acetato de etila e água gelada foram adicionados a ela e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido 2-metóxi-6-metilisonicotínico (2,5 g) como um óleo amarelo-claro.

A uma solução de 2,5 g deste composto em 30 ml de THF foi adicionado 0,53 g de hidreto de alumínio de lítio a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Após adicionar 0,53 ml de água, 0,53 ml de 15% de hidróxido de sódio aquoso e mais 1,5 ml de água à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2,4 g de um produto bruto de (2-metóxi-6-metil-piridin-4-il)metanol.

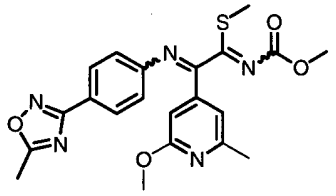
A 50 ml de diclorometano contendo 1,67 ml de cloreto de oxalila foram adicionados gota a gota 1,36 ml de DMSO a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Em seguida, 10 ml de uma solução de diclorometano contendo (2-metóxi-6-metil-piridin-4-il)metanol foram adicionados gota a gota, e a mistura foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Após em seguida adicionar 6,7 ml de trietilamina à mistura reacional durante um período de 10 minutos, a mistura foi agitada

durante 30 minutos ao mesmo tempo que aumentando a temperatura de -78°C para temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e extração foi realizada com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,9 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,53 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 6,93 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 9,96 (s, 1H).

(19b) Éster metílico de ácido {2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 111



Após adicionar 1,08 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 2 g de MS3A, 1,15 g de $Yb(OTf)_3$ e 1,65 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 0,93 g de 2-metóxi-6-metilpiridina-4-carbaldeído em 20 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional que foi em seguida filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura saturada, e em seguida secadas sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 20 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1 foram adicionados 10,5 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 150 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e após agitar em temperatura ambiente durante 15 minutos, o precipitado foi filtrado. O sólido filtrado foi lavado com água e heptano para fornecer 2-(2-metóxi-6-

metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilimino]tioacetamida (2,3 g) como um sólido branco.

A uma solução de 2,0 g deste composto em 40 ml de acetonitrila foram adicionados 841 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo obtido em 70 ml de acetato de etila foram adicionados 7,95 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

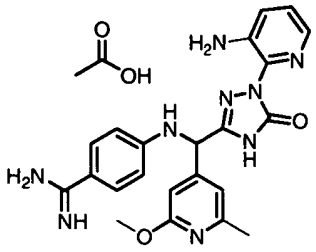
A uma solução do resíduo em 50 ml de tolueno foram adicionados 2,15 ml de 2,4,6-colidina e 0,84 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 8 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, ácido clorídrico diluído foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,35 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 2,51 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 6,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(19c) Acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 112



Após adicionar 32 mg de (3-nitropiridin-2-il)hidrazina [CAS Nº 15367-16-5] e 29 µl de trietilamina a uma solução de 90 mg de éster metílico de ácido {2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 2 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 42 µl de ácido acético e 64 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 2-(3-nitropiridin-2-il)-5-{(2-metóxi-6-metilpiridin- 4-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro- [1,2,4]triazol-3-ona (30 mg).

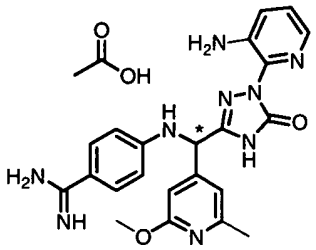
A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 80 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético), para fornecer 20 mg do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 5,69 (s, 1H) 6,77 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (s, 1H) 7,23 (dd, J = 8,0,4,0 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 446 $(M+H)^+$

(19d) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 113



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 20 mg de acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (7,5 mg) do composto do título foi obtido.

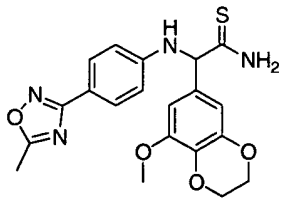
Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos.

Exemplo 20:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metóxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(20a) 2-(8-metóxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

Fórmula Química 114



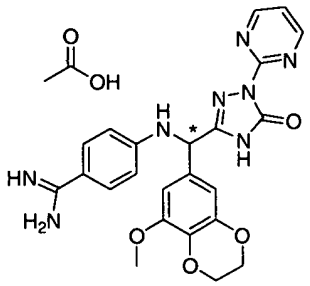
Após adicionar 890 mg de 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 987 mg de 8-metóxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina- 6-carbaldeído [CAS Nº 75889-54-2], 1 g de MS3A e 1,4 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 315 mg de $Yb(OTf)_3$ em 15 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Após adicionar 3 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução do resíduo em 9 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,92 g).

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 2,59 (s, 3H) 3,28 (s, 3H) 3,73 (s, 2H) 4,18 (s, 2H) 5,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 9,49 (br.s, 1H) 9,75 (br.s, 1H).

(20b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 115



Após adicionar 750 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 1,92 g de 2-(8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 20 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimídico.

Após adicionar 10 g de dióxido de manganês a uma solução deste composto em 100 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 40 ml de tolueno foram adicionados 2 ml de 2,4,6-colidina e 1 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato

de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin- 6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1 -metilsulfaniletilideno}carbâmico (343 mg) como um sólido amarelo.

A uma solução de 343 mg deste composto em 4 ml de DMF foram adicionados 68 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,1 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol e 0,5 ml de ácido acético. Após adicionar 0,5 g de cianotriboridrato de sódio a esta solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(5- metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin-2-il-2,4-diidro- [1,2,4]triazol-3-ona (91 mg) como um sólido amarelo-claro.

A uma solução de 91 mg deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (50 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 475 $(M+H)^+$

50 mg deste composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (21,4 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,16-4,20 (m, 4H) 5,54 (s, 1H) 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

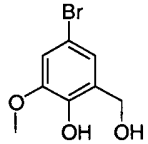
Tempo de retenção de HPLC: 26 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto)

Exemplo 21:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(21a) 4-bromo-2-hidroximetil-6-metoxifenol.

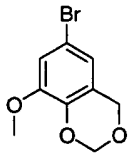
Fórmula Química 116



A uma solução de 50 g de 5-bromo-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído em 200 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 foram adicionados 16,4 g de boroidreto de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A camada orgânica foi lavada com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (50 g) como um produto bruto.

(21b) 6-bromo-8-metóxi-4H-benzo-[1,3]dioxina.

Fórmula Química 117



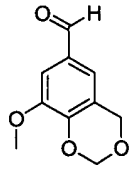
A uma solução de 50 g de 4-bromo-2-hidroximetil-6-metoxifenol em 450 ml de DMF foram adicionados 20 g de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura

foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após adicionar 15 ml de bromoclorometano e 3,2 g de iodeto de sódio à mistura reacional, ela foi agitada a 80°C durante 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (31,2 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,87 (s, 3H) 4,85 (s, 2H) 5,28 (s, 2H) 6,73 (s, 1H) 6,88 (s, 1H).

(21c) 8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído.

Fórmula Química 118

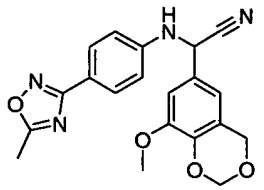


A uma solução de 31,2 g de 6-bromo-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina em 500 ml de THF foram adicionados gota a gota 55 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -72°C durante 30 minutos, 20 ml de N-formilmorfolina foram adicionados e a temperatura foi elevada de -78°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (21,28 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,95 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 5,37 (s, 2H) 7,13 (dd, J = 0,8,2,0 Hz, 1H) 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 9,82 (s, 1H).

(21d) (8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 119

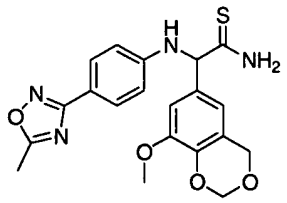


A uma solução de 3,5 g de $Yb(OTf)_3$ em 250 ml de THF foram adicionados 9,8 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10,8 g de 8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído, 10 g de MS3A e 15 ml de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 1000 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (29,2 g, produto bruto) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,64 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,28 (br.s, 1H) 4,92 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 5,40 (br.d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,80-6,90 (m, 3H) 6,94 (br.s, 1H) 7,98 (br.d, J = 7,2 Hz, 2H).

(21e) 2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

Fórmula Química 120



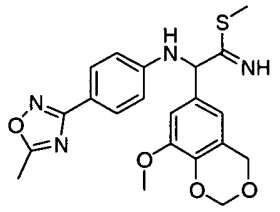
Após adicionar 90 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio a uma solução de 29,2 g de um (8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin- 6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila cru em 240 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (28,2 g, produto bruto) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,62 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,89 (s, 2H) 5,11 (s,

1H) 5,30 (s, 2H) 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,58 (br.d, J = 4,8 Hz, 1H) 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,13 (br.d, J = 4,8 Hz, 1H).

(21f) Éster metílico de ácido 2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimídico.

Fórmula Química 121

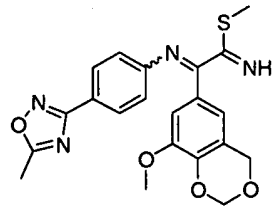


Após adicionar 10,6 g de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 28,2 g de um produto bruto de 2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 100 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (27,2 g, produto bruto) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,88 (s, 2H) 4,98 (br.s, 1H) 5,29 (s, 2H) 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,69 (s, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(21g) Éster metílico de ácido 2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetimídico.

Fórmula Química 122



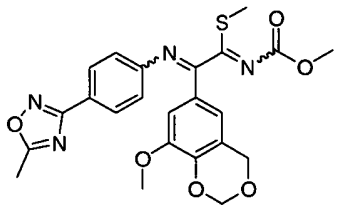
Após adicionar 100 g de dióxido de manganês a uma solução de 27,2 g do produto bruto de éster metílico de ácido 2-(8-metóxi-4H- benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3 -il)fenilamino]tioacetimídico

em 100 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (23,8 g, produto bruto) como um sólido marrom.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,26 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 4,92 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,45 (br.s, 1H) 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,06 (br.s, 1H) 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(21h) Éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 123

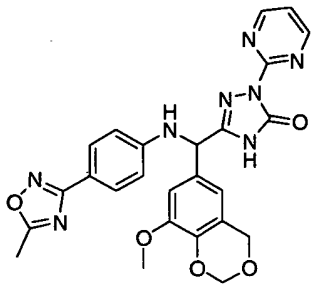


A uma solução de 23,8 g do produto bruto de éster metílico de ácido 2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetimídico em 100 ml de tolueno foram adicionados 32 ml de 2,4,6-colidina e 15 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (12,98 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,46 (br.s, 1H) 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

(21i) 5-{(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 124

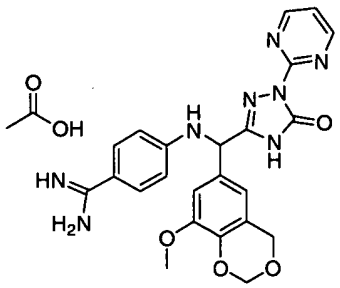


A uma solução de 6,02 g de éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H- benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 50 ml de DMF foram adicionados 1,24 g de 2-hidrazinopirimidina e 1,9 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 50 ml de metanol e 5 ml de ácido acético. Após em seguida adicionar 3,4 g de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (3,317 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,59 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,69 (q, J = 14,8 Hz, 2H) 5,21 (s, 2H) 5,76 (br.d, J = 7,6 Hz, 1H) 6,37 (br.s, 1H) 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,84 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H) 11,17 (br.s, 1H).

(21j) Acetato de 4-{[(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 125



A uma solução de 814 mg de 5-{(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-

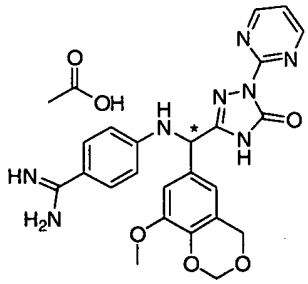
6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona em 15 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foi adicionado 1 g de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após adicionar 7,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 à mistura reacional, a mistura foi novamente agitada a 60°C durante 5 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (476 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 4,82 (m, 2H) 5,21 (s, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,04 (s, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 475 $(M+H)^+$

(21k) Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 126



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 120 mg de acetato de 4-{[(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin- 6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (47 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,84 (m, 2H) 5,21 (s, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos.

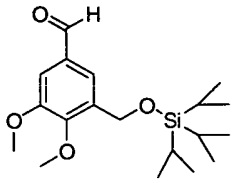
Exemplo 22:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3,4-dimetóxi-5-metoximetil-fenil)-(5-oxo- 1-pirimidin-

2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(22a) 3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloximetilbenzaldeído.

Fórmula Química 127



A uma solução de 2,3 g de 5-bromo-2,3-dimetoxibenzaldeído [CAS Nº 71295-21-1] em 40 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 foi adicionado 1 g de boroidreto de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 20 ml de DMF, e em seguida 1,5 g de imidazol e 2,4 ml de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer (5-bromo-2,3-dimetoxibenziloxi)triisopropilsilano (3,616 g) como um óleo.

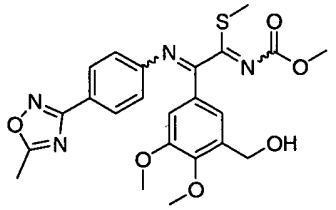
A uma solução de 3,616 g de (5-bromo-2,3- dimetoxibenziloxi)triisopropilsilano em 60 ml de THF foram adicionados gota a gota 3,6 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 15 minutos, 2 ml de N-formilmorfolina foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (2,605 g) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 18H) 1,17-1,26 (m, 3H) 3,91 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,88 (s, 2H) 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 9,89 (s, 1H).

(22b) Éster metílico de ácido [2-(3-hidroximetil-4,5-dimetoxifenil)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 128



Após adicionar 1,3 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 2,605 g de 3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloximetilbenzaldeído, 2,2 g de MS3A e 1,5 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 460 mg de $Yb(OTf)_3$ em 18 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de (3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloximetilfenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila.

A uma solução deste composto em 45 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 15 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 2-(3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (3,79 g).

A uma solução de 2,605 g deste composto em 40 ml de diclorometano foram adicionados 1,3 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 100 ml de diclorometano foram adicionados 6 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

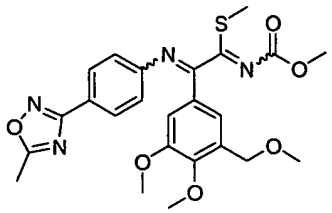
A uma solução do resíduo em 50 ml de tolueno foram adicionados 5 ml de 2,4,6-colidina e 2,5 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido [2-(3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloximetil- fenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (2,03 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

Após dissolver 2,03 g deste composto em 50 ml de THF, 3,7 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,41 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 485 $(M+H)^+$

(22c) Éster metílico de ácido [2-(3,4-dimetóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4- (5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 129

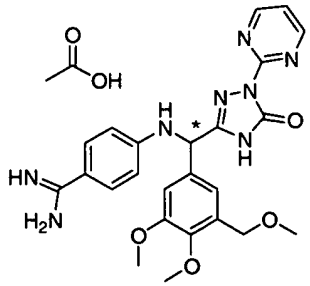


Após dissolver 322 mg de éster metílico de ácido [2-(3-hidroximetil-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 5 ml de diclorometano, 364 mg de 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno e 240 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (169 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,40 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 4,51 (s, 2H) 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,36 (br.d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

(22d) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3,4-dimetóxi-5-metoximetilfenil)- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina .

Fórmula Química 130



A uma solução de 169 mg de éster metílico de ácido [2-(3,4-dimetóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 2 ml de DMF foram adicionados 40 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada duran-

te a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(3,4-dimetóxi-5-metoximetilfenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (89 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução de 89 mg deste composto em 4,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após novamente adicionar 150 mg de pó de ferro, a mistura foi agitada a 60°C durante 6 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(3,4-dimetóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (38 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

38 mg deste composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (16,9 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

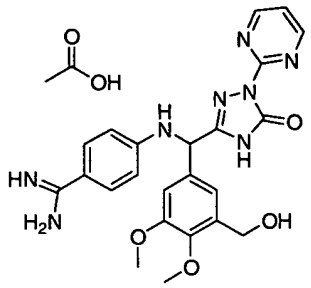
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,35 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,45 (s, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 23:

Acetato de 4-{[(5-hidroximetil-3,4-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 131



A uma solução de 114 mg de éster metílico de ácido [2-(3-hidroximetil-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (22b)) em 2 ml de DMF foram adicionados 25 mg de 2-hidrazinopirimidina e 35 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 200 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(5-hidroximetil-3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (51 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução de 51 mg deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 50 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (13,5 mg).

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 1,82 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 4,45 (s, 2H) 5,15 (br.s, 1H) 5,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,10 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

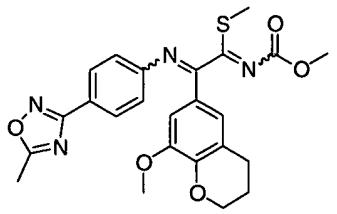
Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

Exemplo 24:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(24a) Éster metílico de ácido {2-(8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 132



Após adicionar 700 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 770 mg de 8-metoxicromano-6-carbaldeído [CAS Nº 81258-23 - 3], 1 g de MS3A e 1,1 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 250 mg de $Yb(OTf)_3$ em 5 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de (8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila.

A uma solução deste composto em 12 ml de um solvente misto de etanol:THF = 4:1 foram adicionados 6 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (1,91 g, produto bruto).

A uma solução de 1,91 g deste composto em 10 ml de diclorometano foram adicionados 719 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio ani-

droso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

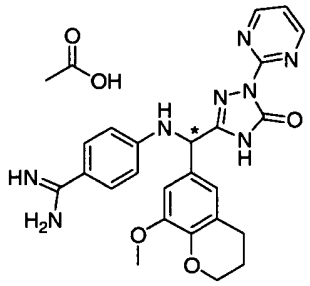
Após adicionar 10 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em 10 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 30 ml de tolueno foram adicionados 2,4 ml de 2,4,6-colidina e 1,2 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (960 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 481 $(M+H)^+$

(24b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 133



A uma solução de 281 mg de éster metílico de ácido {2-(8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfanil-etilideno}carbâmico em 2 ml de DMF foram adicionados 58 mg de 2-hidrazinopirimidina e 130 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 8,75 ml de um solvente misto de metanol:ácido acético = 10:1. Após adicionar 265 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, a mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(8-metoxicroman- 6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4- diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução deste composto em 8 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 265 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (88 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

88 mg deste composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (44 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 1,95-1,99 (m, 2H) 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 5,46 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

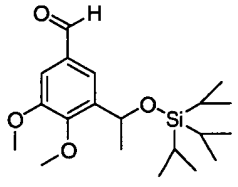
Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos.

Exemplo 25:

Acetato de 4-({[3-(1-hidroxietil)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(25a) 3,4-dimetóxi-5-(1-triisopropilsilaniloxietil)benzaldeído.

Fórmula Química 134



A uma solução de 4 g de 5-bromo-2,3-dimetoxibenzaldeído em 75 ml de THF foram adicionados gota a gota 20 ml de brometo de metilmagnésio (0,93 M, solução de THF) sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

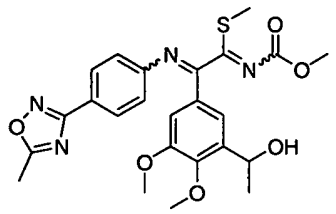
O resíduo foi dissolvido em DMF, e em seguida imidazol e clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e a 60°C durante 3 horas. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer [1-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)etóxi]triisopropilsilano (5,423 g) como um óleo.

A uma solução de 5,423 g deste composto em 60 ml de THF foram adicionados gota a gota 5,3 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 15 minutos, 2 ml de N-formilmorfolina foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (4,348 g) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 9H) 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 9H) 1,06-1,16 (m, 3H) 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 3H) 3,92 (s, 6H) 5,32 (dd, J = 6,4, 12,4 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 9,88 (s, 1H).

(25b) Éster metílico de ácido {2-[3-(1-hidroxietil)-4,5-dimetoxifenil]-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 135



Após adicionar 0,99 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 2,607 g de 3,4-dimetóxi-5-(1-triisopropilsilaniloxietil)benzaldeído, 1,7 g de MS3A e 1,6 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 350 mg de $Yb(OTf)_3$ em 14 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de [3,4-dimetóxi-5-(1-triisopropilsilaniloxietil)fenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila.

A uma solução deste composto em 45 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 15 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-[3,4-dimetóxi-5-(1-triisopropilsilaniloxietil)fenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (4,8 g, produto bruto).

A uma solução de 4,8 g deste composto em 40 ml de diclorometano foi adicionado 1 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 154 ml de diclorometano foram adicionados 7 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em tempe-

ratura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

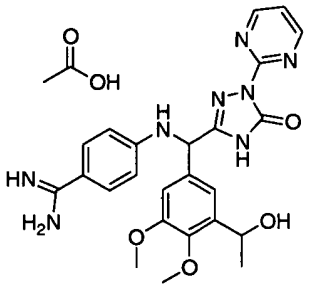
A uma solução do resíduo em 40 ml de tolueno foram adicionados 2,2 ml de 2,4,6-colidina e 1,1 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido {2-[3,4-dimetóxi-5-(1- triisopropilsilaniloxietil)fenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (336 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

336 mg deste composto foi dissolvido em 8 ml de THF, e em seguida 0,65 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (132 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 499 $(M+H)^+$

(25c) Acetato de 4-({[3-(1-hidroxietil)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 136



Após adicionar 22 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trieti-

lamina a uma solução de 112 mg de éster metílico de ácido {2-[3-(1-hidroxietil)-4,5-dimetoxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{[3-(1-hidroxietil)-4,5-dimetoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-ona (93 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução de 93 mg deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (35,7 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,35, 1,40 (cada d, J = 6,4 Hz, total 3H) 1,94 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,84, 3,86 (cada s, total 3H) 5,14, 5,14 (cada q, J = 6,4 Hz, total 1H) 5,64, 5,66 (cada s, total 1H) 6,87, 6,88 (cada d, J = 9,2 Hz, total 2H) 7,12, 7,13 (cada d, J = 4,8 Hz, total 1H) 7,26, 7,26 (cada d, J = 4,4 Hz, total 1H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60, 7,61 (cada d, J = 8,4 Hz, total 2H) 8,77, 8,78 (cada d, J = 4,8 Hz, total 2H)

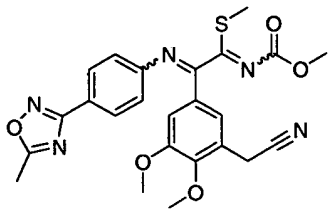
Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Exemplo 26:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-cianometil-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(26a) Éster metílico de ácido {2-(3-cianometil-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 137

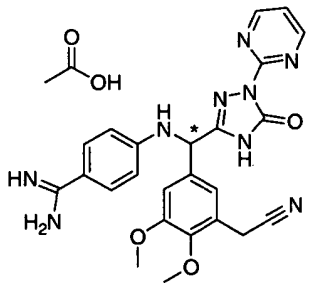


Após dissolver 194 mg de éster metílico de ácido [2-(3-hidroximetil- 4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (22b)), 315 mg de trifenilfosfina e 0,11 ml de cianoidrina de acetona em 4 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a solução foi resfriada para -78°C. Em seguida, 0,23 ml de azodicarboxilato de diisopropila (a seguir, "DIAD") foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (197 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 494 $(M+H)^+$

(26b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-cianometil-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 138



Após adicionar 30 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trietilamina a uma solução de 152 mg de éster metílico de ácido {2-(cianometil-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adi-

cionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer (2,3-dimetóxi-5-{[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}fenil)acetonitrila (72 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução de 72 mg deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(3-cianometil-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (48 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 486 $(M+H)^+$

48 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (19,3 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,77 (s, 2H) 3,86 (s, 6H) 5,60 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

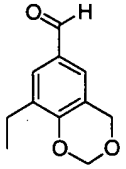
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 27:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(27a) 8-etil-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído.

Fórmula Química 139



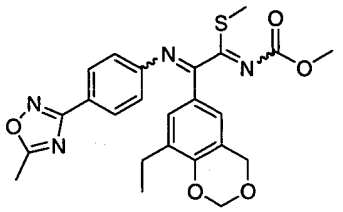
A uma solução de 1,88 g de 5-bromo-3-etil-2-hidroxibenzaldeído em 40 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 foi adicionado 1 g de boroidreto de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 4-bromo-8-etil-6-hidroximetilfenol como um sólido branco.

Após adicionar 0,83 g de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) a uma solução de 1,91 g deste composto em 30 ml de DMF ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após em seguida adicionar 0,67 ml de bromoclorometano e 0,25 g de iodeto de sódio à mistura reacional, ela foi agitada a 80°C durante 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 6-bromo-8-etil-4H-benzo[1,3]dioxina (1,50 g).

A uma solução de 1,50 g deste composto em 30 ml de THF foram adicionados gota a gota 4,5 ml de n-butil lítio (1,58 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -70°C durante 30 minutos, 1 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a temperatura foi elevada de -70°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (871 mg).

(27b) Éster metílico de ácido [2-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4 -(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 140



Após adicionar 794 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 871 mg de 8-etil-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído, 1 g de MS3A e 1 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 281 mg de $Yb(OTf)_3$ em 20 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila(produto bruto) como um sólido amarelo-claro.

A uma solução deste composto em 45 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 15 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 2-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

Após adicionar 0,8 g de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução deste composto em 30 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

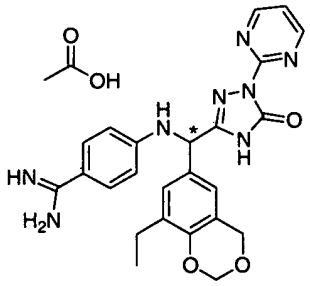
Após adicionar 4 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, 8 g de dióxido de manganês foram novamente adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 30 ml de tolueno foram adicionados 2 ml de 2,4,6-colidina e 1 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (773 mg) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 481 $(M+H)^+$

(27c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 141



A uma solução de 101 mg de éster metílico de ácido [2-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 2 ml de DMF foram adicionados 21 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 200 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adi-

cionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 70 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (26 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

26 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (9,7 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,89 (s, 3H) 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 4,82-4,90 (m, 2H) 5,22 (s, 2H) 5,49 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (br.s, 1H) 7,21 (br.s, 1H) 7,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

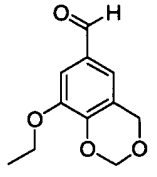
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 28:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(28a) 8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído.

Fórmula Química 142



Após adicionar 5,59 g de N-bromossuccinimida a uma solução de 5,11 g de 3-etóxi-2-hidroxibenzaldeído em 100 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada, água foi adicionada ao resíduo, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado utilizando t-butil metil éter-heptano para fornecer 5-bromo-3-etóxi-2-hidroxibenzaldeído (2,53 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 9,84 (s, 1H) 10,91 (s, 1H)

A uma solução de 2,53 g deste composto em 40 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 foi adicionado 1 g de boroidreto de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 3 horas, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A camada orgânica foi lavada com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 4-bromo-8-etóxi-6-hidroximetilfenol.

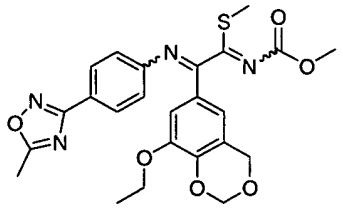
A uma solução deste composto em 40 ml de DMF foi adicionado 1 g de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após em seguida adicionar 1 ml de bromoclorometano e 0,25 g de iodeto de sódio à mistura reacional, ela foi agitada a 80°C durante 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 6-bromo-8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxina (1,62 g).

A uma solução de 1,62 g deste composto em 30 ml de THF fo-

ram adicionados gota a gota 2,8 ml de n-butil lítio (2,62 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -70°C durante 30 minutos, 1 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a temperatura foi elevada de -70°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (773 mg).

(28b) Éster metílico de ácido {2-(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin- 6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 143



A uma solução de 230 mg de $Yb(OTf)_3$ em 20 ml de diclorometano foram adicionados 650 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 773 mg de 8-etil-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído, 1 g de MS3A e 0,8 ml de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila (produto bruto).

A uma solução deste composto em um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foi adicionada uma solução aquosa a 20 % de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão re-

duzida para fornecer 2-(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4- (5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (1,74 g, produto bruto).

Após adicionar 650 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 1,7 g deste composto em 40 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

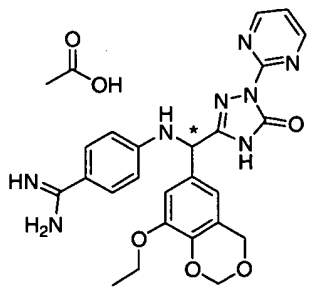
Após adicionar dióxido de manganês a uma solução do resíduo em acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em tolueno foram adicionados 2,4,6-colidina e cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,7 g) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI) m/z: 497 $(M+H)^+$

(28c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 144



A uma solução de 105 mg de éster metílico de ácido {2-(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-

metilsulfaniletilideno}carbâmico em 2 ml de DMF foram adicionados 20,9 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (46 mg).

A uma solução de 46 mg deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 65 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(8-etóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (26 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$

26 mg deste composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (9,7 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,97-4,07 (m, 2H) 4,79-4,90 (m, 2H) 5,22 (s, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (s, 1H) 7,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

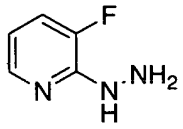
Exemplo 29:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-

[1,2,4]triazol-3-il]-(8-metoxicroman-6-il)metil}amino)benzamidina.

(29a) (3-fluoropiridin-2-il)hidrazina.

Fórmula Química 145

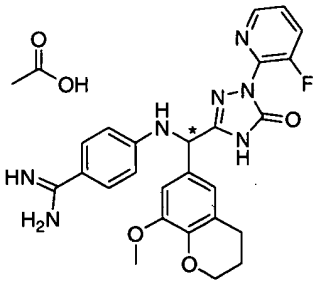


A uma solução de 9,59 g de 2-cloro-3-fluoropiridina em 6 ml de etanol foram adicionados 6 ml de monoidrato de hidrazina, e a mistura foi agitada a 60°C durante 3 dias. A solução foi absorvida em 50 g de NH sílica-gel e purificada por cromatografia de coluna de NH sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (403 mg) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 4,10 (s, 2H) 6,54-6,58 (m, 1H) 7,27-7,32 (m, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

(29b) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(8-metoxicroman-6-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 146



Após adicionar 25 mg de (3-fluoropiridin-2-il)hidrazina e 50 µl de trietilamina a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (24a)) em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 2-(3-flúor-piridin-2-il)-5-{(8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (60 mg).

A uma solução de 60 mg deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 70 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(8- metoxicroman-6-il)metil}amino)benzamidina. (29 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 490 $(M+H)^+$

29 mg deste composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (10,1 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 1,94-2,01 (m, 2H) 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,80 (s, 3H) 4,18 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 5,53 (s, 1H) 6,83-6,87 (m, 3H) 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,53 (sept, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,81 (dt, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

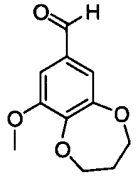
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos.

Exemplo 30:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil}amino)benzamidina.

(30a) 9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldeído.

Fórmula Química 147



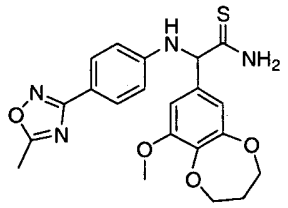
Após adicionar 1,5 g de carbonato de potássio e 1,2 g de 1,3-dibromopropano a uma solução de 920 mg de 3,4-diidróxi- 5-

metoxibenzaldeído [CAS Nº 859785-71-0] em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada a 60°C durante 3 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (604 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,29 (quint, J = 6,0 Hz, 2H) 3,92 (s, 3H) 4,33 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 4,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 7,10-7,11 (m, 1H) 7,12 (br.s, 1H) 9,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

(30b) 2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

Fórmula Química 148



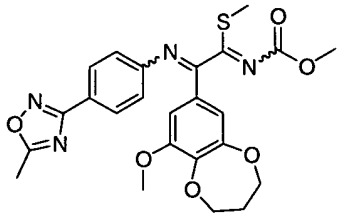
A uma solução de 626 mg de $Yb(OTf)_3$ em 30 ml de diclorometano foram adicionados 1,77 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 2,11 g de 9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldeído, 2 g de MS3A e 2,6 ml de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 100 ml de um solvente misto de etanol:THF = 6:4 foram adicionados 50 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada a 40°C durante 2 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (4,7 g, produto bruto) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 2,02-2,11 (m, 2H) 2,58 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 4,01-4,12 (m, 4H) 5,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,92 (s, 1H) 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 9,50 (br.s, 1H) 9,77 (br.s, 1H).

(30c) Éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 149



Após adicionar 1,63 g de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 4,7 g de 2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 50 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimídico .

A uma solução deste composto em 60 ml de acetato de etila foram adicionados 16 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

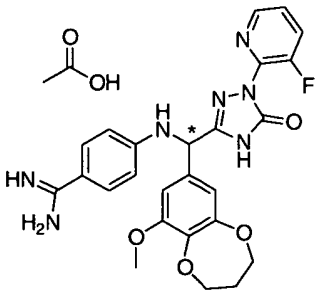
A uma solução do resíduo em 50 ml de tolueno foram adicionados 4 ml de 2,4,6-colidina e 2 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,997 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,26-2,50 (m, 2H) 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 4,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

(30d) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 150



Após adicionar 28 mg de (3-fluoropiridin-2-il)hidrazina e 50 µl de trietilamina a uma solução de 119 mg de éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 2-(3-fluoropiridin-2-il)-5-{(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de

metanol:água:ácido acético = 1:1:1, 100 mg de pó de ferro foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil}amino)benzamidina. (60 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 506 $(M+H)^+$

60 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (21 mg) do composto do título foi obtido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 2,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,05-4,15 (m, 4H) 5,54 (s, 1H) 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,51 (sept, J = 4,0 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,80 (dt, J = 1,2, 9,6 Hz, 1H) 8,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

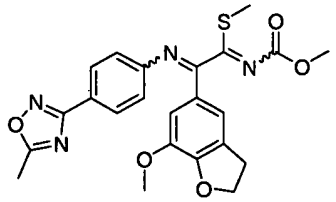
Tempo de retenção de HPLC: 9 min

Exemplo 31:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(31a) Éster metílico de ácido {2-(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 151



A uma solução de 426 mg de $Yb(OTf)_3$ em 30 ml de THF foram adicionados 1,2 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 1,22 g de 7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-carbaldeído [CAS Nº 363185-46-0], 1 g de MS3A e 1,9 ml de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um

produto bruto de (7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila.

A uma solução deste composto em 45 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 15 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 2-(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

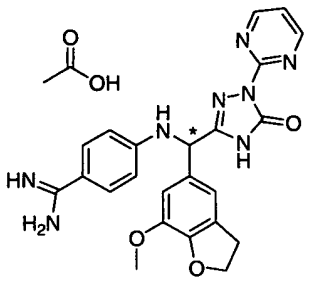
A uma solução deste composto em 50 ml de acetonitrila foi adicionado 1,12 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 50 ml de tolueno foram adicionados 2 ml de 2,4,6-colidina e 1 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (369 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 467 $(M+H)^+$

(31b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 152



Após adicionar 27 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trietilamina a uma solução de 128 mg de éster metílico de ácido [2-(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (18,1 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 459 $(M+H)^+$

18,1 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (7,6 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

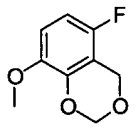
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 3,82 (s, 3H) 4,56 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (s, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 17 min

Exemplo 32: Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(32a) 5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina.

Fórmula Química 153



A uma solução de 6,85 g de 6-flúor-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído [CAS Nº 457628-15-8] em 200 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 foram adicionados 1,52 g de boroidreto de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 3-flúor-2-hidroximetil-6-metoxifenol (6,1 g, produto bruto).

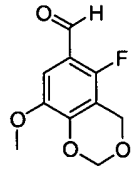
A uma solução de 6,1 g de 3-flúor-2-hidroximetil-6-metoxifenol em 90 ml de DMF foram adicionados 3 g de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após adicionar 2,55 ml de bromoclorometano e 510 mg de iodeto de sódio à mistura reacional, ela foi agitada a 80°C durante 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatogra-

fia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,086 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,85 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 5,29 (s, 2H) 6,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H) 6,70 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H)

(32b) 5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído.

Fórmula Química 154

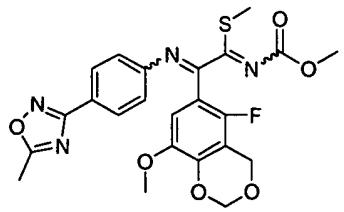


A uma solução de 1,086 g de 5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina e 1,28 ml de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina em 10 ml de THF foram adicionados gota a gota 2,4 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -74°C. A mistura foi agitada a -74°C durante 1 hora, e em seguida 0,7 ml de N-formilmorfolina foi adicionado. Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, 1N de ácido clorídrico foi adicionado a ela ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (153 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,91 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 7,22 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 10,21 (s, 1H)

(32c) Éster metílico de ácido {2-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 155



A uma solução de 45 mg de $Yb(OTf)_3$ em 3 ml de THF foram adicionados 126 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 153 mg de 5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído, 0,2 g de MS3A e

192 µl de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com THF. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila (produto bruto).

A uma solução deste composto em 9 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 3 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada a 50°C durante 6 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (310 mg, produto bruto).

A uma solução de 310 mg deste composto em 4 ml de acetonitrila foram adicionados 120 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 2 ml de acetato de etila foram adicionados 1,5 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 4 ml de tolueno foram adicionados 0,8 ml de 2,4,6-colidina e 0,4 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de

coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (213 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

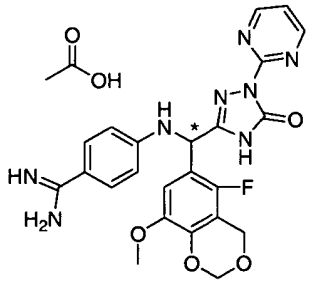
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 4,92 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

δ 2,48 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 4,77 (s, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,42 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(32d) Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 156



Após adicionar 21 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 µl de trietilamina a uma solução de 105 mg de éster metílico de ácido {2-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro- [1,2,4]triazol-3-ona (74 mg) como um sólido marrom-

claro.

A uma solução de 74 mg deste composto em 3,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1,5 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (47 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 493 $(M+H)^+$

47 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (16,5 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,92 (m, 2H) 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 2H) 5,87 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

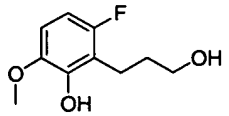
Tempo de retenção de HPLC: 17 min

Exemplo 33:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(33a) 3-flúor-2-(3-hidroxipropil)-6-metoxifenol.

Fórmula Química 157



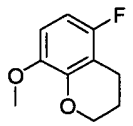
A uma solução de 4,46 g de 6-flúor-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído em 50 ml de diclorometano foram adicionados 10 g de éster etílico de ácido (trifenil fosforanilideno)acético ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, a mistura reacional foi despejada em uma coluna de sílica-gel e eluição foi realizada com heptano-acetato de etila=3:1. O eluato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 ml de acetato de etila, 1 g de 10% de paládio-carbono foi adicionado, e a mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante 7 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 ml de THF, e em seguida 2 g de boroidreto de lítio foram adicionados ao mesmo tempo que resfriamento em gelo e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após adicionar 1N de ácido clorídrico à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (4,78 g) como um sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,85 (sept, J = 6,8 Hz, 2H) 2,80 (dt, J = 1,6, 6,8 Hz, 2H) 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 3,86 (s, 3H) 6,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H) 6,64 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H)

(33b) 5-flúor-8-metoxicromano

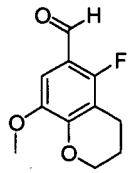
Fórmula Química 158



Após dissolver 4,78 g de 3-flúor-2-(3-hidroxipropil)-6-metoxifenol e 9,4 g de trifenilfosfina em 70 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a solução foi resfriada para -74°C. Em seguida, 7 ml de DIAD foram adicionados à mistura reacional, e a temperatura foi deixada elevar-se para temperatura ambiente antes da agitação durante a noite. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,6 g) como um óleo.

(33c) 5-flúor-8-metoxicromano-6-carbaldeído.

Fórmula Química 159



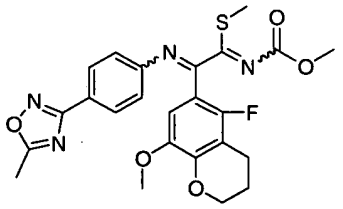
A uma solução de 3,6 g de 5-flúor-8-metoxicromano e 4,2 ml de

N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina em 130 ml de THF foram adicionados gota a gota 8 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -74°C. Após agitar a -74°C durante 1 hora, N-formilmorfolina foi adicionado. Após novamente agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,50 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,03-2,10 (m, 2H) 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,90 (s, 3H) 4,36 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 10,24 (s, 1H)

(33d) Éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 160



Após adicionar 940 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamina, 1,125 g de 5-flúor-8-metoxicromano-6-carbaldeído, 1 g de MS3A e 1,43 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 330 mg de $Yb(OTf)_3$ em 20 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila (produto bruto).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,00-2,09 (m, 2H) 2,64 (s, 3H) 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,90 (s, 3H) 4,30 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

A uma solução deste composto em 45 ml de um solvente misto

de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 15 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 1,85-1,93 (m, 2H) 2,59 (s, 3H) 2,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 3,69 (s, 3H) 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 5,38 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,70-6,81 (m, 3H) 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 9,50 (s, 1H) 9,89 (s, 1H)

A uma solução deste composto em 40 ml de acetonitrila foram adicionados 900 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,90-2,06 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 2,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,80 (s, 3H) 4,26 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 5,36 (br.s, 2H) 6,64-6,70 (m, 3H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

A uma solução deste composto em 50 ml de acetato de etila foram adicionados 10 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 40 ml de tolueno foram adicionados 4 ml de 2,4,6-colidina e 2 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi con-

centrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,09 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

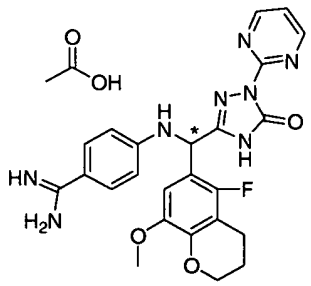
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,01-2,06 (m, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,58 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 4,32 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 1,93-2,00 (m, 2H) 2,48 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 2,61-2,64 (m, 2H) 3,58 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 4,23 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 6,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

(33e) Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina .

Fórmula Química 161



Após adicionar 23 mg de 2-hidrazinopirimidina e 35 µl de trietilamina a uma solução de 113 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol e 0,5 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-

[1,2,4]triazol-3-ona (82 mg) como um sólido marrom-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,94-2,00 (m, 2H) 2,58 (s, 3H) 2,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,60 (s, 3H) 4,21 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 6,00 (br.s, 2H) 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,15 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H) 10,57 (br.s, 1H)

A uma solução de 82 mg deste composto em 3,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1,5 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (47 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

47 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (17,0 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 1,96-2,00 (m, 2H) 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 5,88 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

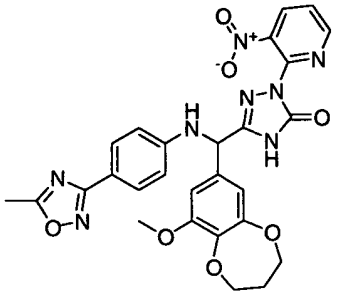
Tempo de retenção de HPLC: 15 min

Exemplo 34:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxepin-7-il)metil}amino)benzamidina.

(34a) 5-{(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 162

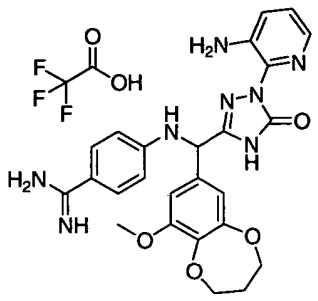


Após adicionar 37,3 mg de (3-nitropiridin-2-il)hidrazina e 37 µl de trietilamina a uma solução de 109 mg de éster metílico de ácido [2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (30c)) em 5 ml de DMF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida a 85°C durante 20 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 20 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1, 83 mg de cianotriboridrato de sódio e 32 µl de ácido acético foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Após adicionar 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água, filtração foi realizada com celite. A camada aquosa foi extraída com 50 ml de acetato de etila, e em seguida as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila (1:40)) para fornecer o composto do título (59 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,18 (quint, J = 5,9 Hz, 2H) 2,60 (s,3H) 3,58 (s, 3H) 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H) 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2H) 5,52 (s,1H) 6,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,53 (dd, J = 7,6,5,3 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 8,36 (dd, J = 7,6,0,9 Hz, 1H) 8,52 (dd, J = 5,3,0,9 Hz, 1H)

(34b) trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 163

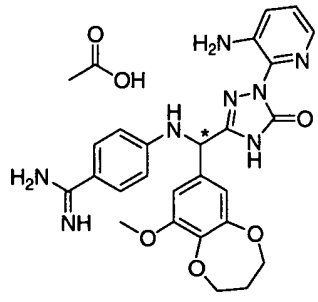


A uma solução de 59 mg de 5-{(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona em 4,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 69 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (22 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,16 (quint, J = 5,8 Hz, 2H) 3,83 (s, 3H) 4,15 (q, J = 5,8 Hz,4H) 5,65 (s, 1H) 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 8,0,5,5 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H)

(34c) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 164



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 22 mg de trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (5,9 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s,3H) 2,16 (quint, J = 5,8 Hz, 2H) 3,82 (s,3H) 4,15 (q, J = 5,8 Hz,4H) 5,59 (s, 1H) 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 7,22 (dd, J = 8,4,4,9 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 8,4,1,9 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,83 (dd, J = 4,9,1,9 Hz, 1H)

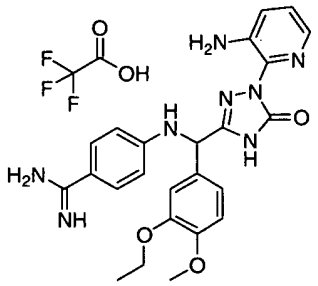
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos.

Exemplo 35:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(3-etóxi-4-metoxifenil)metil}amino)benzamidina.

(35a) trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(3-etóxi-4-metoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 165



Após adicionar 28 mg de (3-nitropiridin-2-il)hidrazina e 32 µl de trietilamina a uma solução de 105 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfanileti-lideno}carbâmico (Exemplo (17e)) em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 4 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 46 µl de ácido acético e 71 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 59 mg de 5-{(3-etóxi-4-metoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]metil]-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

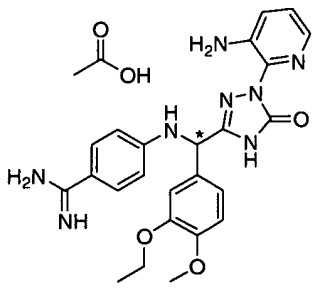
A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 30 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitro-

gênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (13 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,38 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,03-4,10 (m, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,2,1,3 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,27 (dd, J = 8,4,4,7 Hz, 1H) 7,39 (dd, J = 8,4,1,6 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,83 (dd, J = 4,7,1,6 Hz, 1H).

(35b) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(3-etóxi-4-metoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 166



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 13 mg de trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(3-etóxi-4-metoxifenil)metil}amino)}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (2,2 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,03-4,10 (m, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,4,1,3 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,21 (dd, J = 8,3,4,4 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 8,3,1,6 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,83 (dd, J = 4,4,1,6 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 min

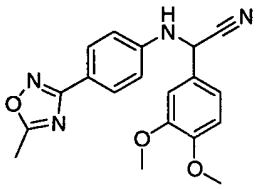
Exemplo 36:

Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)- (3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

(36a) (3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-

il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 167

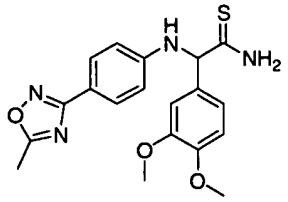


Após adicionar 0,887 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 0,831 g de 3,4-dimetoxibenzaldeído, 1 g de MS3A e 1 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 0,31 g de $Yb(OTf)_3$ em 20 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. Após em seguida adicionar 200 ml de acetato de etila à mistura reacional, ela foi filtrada através de celite e a celite foi lavada com 200 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura saturada, e em seguida secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,75 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,63 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 5,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,18 (dd, J = 7,8,2,0 Hz, 1H) 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(36b) 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]tioacetamida.

Fórmula Química 168



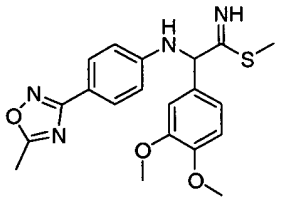
A uma solução de 1,25 g de (3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila em 120 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 10 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente du-

rante 60 horas. Em seguida, 500 ml de acetato de etila e 400 ml de água foram adicionados à solução reacional, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 300 ml de água e uma vez com 300 ml de salmoura saturada, e foi em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e após concentrar o filtrado sob pressão reduzida, 10 ml de t-butil metil éter foram adicionados ao resíduo antes da filtração. O sólido foi lavado com 10 ml de t-butil metil éter para fornecer o composto do título (1,34 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,63 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,95 (br.s, 1H) 5,15 (s , 1H) 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,04 (dd, J = 7,8,2,0 Hz, 1H) 7,57 (br.s, 1H) 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,10 (br.s, 1H).

(36c) Éster metílico de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimídico.

Fórmula Química 169

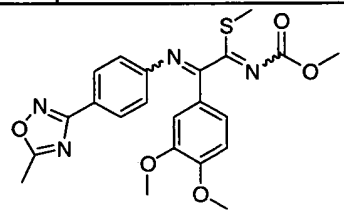


Após adicionar 170 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 385 mg de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]tioacetamida em 30 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida, 200 ml de acetato de etila e 100 ml de uma solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa a 5 % foram adicionados à mistura reacional. A camada orgânica foi lavada 100 ml de salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (371 mg, produto bruto).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,30 (br.s, 3H) 2,61 (s, 3H) 3,88 (s, 6H) 5,1 (br.s, 1H) 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 6,90-7,05 (br.s, 2H) 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(36d) Éster metílico de ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-

[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

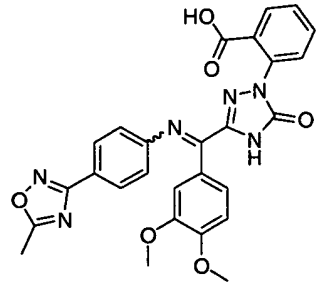


A uma solução de 0,784 g de éster metílico de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]tioacetimídico em 21,1 ml de tolueno foram adicionados 0,393 ml de 2,4,6-colidina e 0,304 ml de cloroformiato de metila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a 80°C durante 15 horas. Após resfriar a mistura reacional, 150 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados e o pH foi ajustado para 4 com algumas gotas de ácido sulfúrico. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de salmoura saturada, e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (0,436 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (dd, J = 7,8,2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(36e) ácido 2-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

Fórmula Química 170



Após adicionar 38 mg de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 0,056 ml de trietilamina a uma solução de 91 mg de éster metílico de ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 5 ml de DMF, a mistura foi agitada a

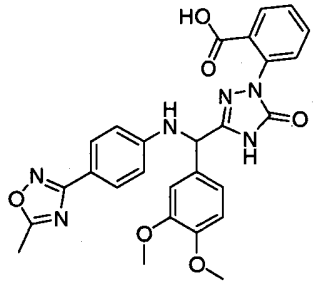
90°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional para temperatura ambiente, 30 ml de água foram adicionados, ácido clorídrico foi adicionado (para ajuste para pH 3-4), e extração foi realizada com 50 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 30 ml de água e uma vez com 30 ml de salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-diclorometano) para fornecer o composto do título (34 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,63 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 6,85-6,88 (m, 2H) 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (dd, J = 7,8,2,0 Hz, 1H) 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 527 $(M+H)^+$

(36f) ácido 2-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

Fórmula Química 171



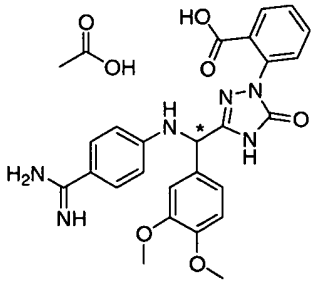
Após adicionar 16,3 mg de cianotriboridrato de sódio e 0,0074 ml de ácido acético a uma solução de 34 mg de ácido 2-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]metil}-5-oxo- 4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico em 6 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, 0,1 ml de 5N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, após o que 10 ml de acetato de etila e 5 ml de água foram adicionados e filtração foi realizada com celite. A camada aquosa foi extraída com 10 ml de acetato de

etila, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-diclorometano) para fornecer o composto do título (25 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,58 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 7,8,2,0 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

(36g) Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3,4- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 172



A uma solução de 25 mg de ácido 2-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5- oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico em 6 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 26 mg de pó de ferro sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a 45°C durante 15 horas e a 55°C durante 6 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 14 mg de trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3,4- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 527 $(M+H)^+$

Uma porção de 10 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,3 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,57 (s,

1H) 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,10 (dd, J = 8,2,2,1 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 7,35-7,45 (m, 3H) 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,71 (dd, J = 7,7,2,0 Hz, 1H).

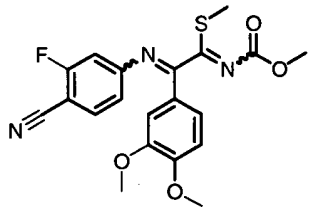
Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo 37:

Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoil-3-fluorofenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

(37a) Éster metílico de ácido [2-(4-ciano-3-fluorofenilimino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1- metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 173



Após adicionar 541 mg de 2-flúor-4-aminobenzonitrila [CAS Nº 53312-80-4], 500 mg de MS3A, 493 mg de $Yb(OTf)_3$ e 1,1 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 795 mg de 3,4-dimetoxibenzaldeído em 20 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 4-{[ciano-(3,4-dimetoxifenil)metil]amino}-2-fluorobenzonitrila.

A uma solução deste composto em 40 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1 foram adicionados 6,8 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-2- (3,4-dimetoxifenil)tioacetamida.

A uma solução deste composto em 20 ml de acetonitrila foram

adicionados 618 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 3,46 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em 20 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 35 minutos. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

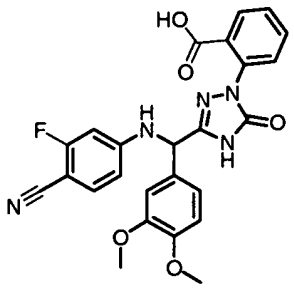
Após adicionar 1,57 ml de 2,4,6-colidina e 0,62 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 30 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 0,5N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,3 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,37 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,96-7,00 (m, 2H) 7,27 (m, 1H) 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

(37b) ácido 2-{3-[(4-ciano-3-fluorofenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 174



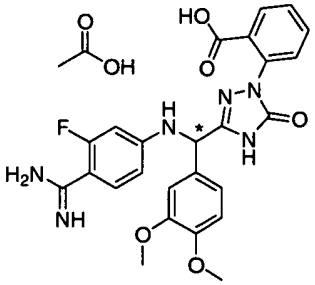
Após adicionar 55 mg de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico

e 101 µl de trietilamina a uma solução de 120 mg de éster metílico de ácido [2-(4-ciano-3-fluorofenilimino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 58 µl de ácido acético e 91 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Acetato de etila foi em seguida adicionado à mistura reacional. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico diluído e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (100 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,75 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 5,43 (s, 1H) 6,30 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,9$_{1-6}$,94 (m, 2H) 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,50-7,57 (m, 2H) 7,69 (t, J = 7,2 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

(37c) Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoil-3-fluorofenilamino) -(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 175



Após adicionar 131 mg de cloreto de hidroxilamônio e 367 µl de trietilamina a uma solução de 175 mg de ácido 2-{3-[(4-ciano- 3-fluorofenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico em 10 ml de etanol, a mistura foi agitada a 75°C durante 23 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de ácido acético. Após adicionar 0,2 ml de

anidrido acético e 50 mg de paládio-carbono à solução, a mistura foi agitada durante 2 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 70 mg de trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoil-3-fluorofenilamino)- (3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 507 $(M+H)^+$

Uma porção de 60 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (19,5 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

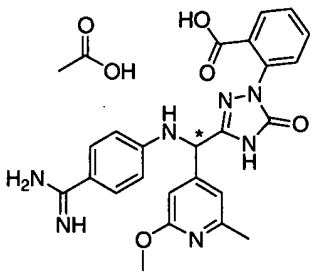
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,82 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,58 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 14,4, 2,0 Hz, 1H) 6,72 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,35-7,50 (m, 4H) 7,71 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

<u>Exemplo 38:</u>

<u>Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.</u>

Fórmula Química 176



Após adicionar 39 mg de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 57 µl de trietilamina a uma solução de 90 mg de 2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetamida (Exemplo

(19b)) em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 2 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 41 µl de ácido acético e 64 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer ácido 2-(3{(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico (35 mg).

A uma solução deste composto em 2,4 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 40 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 15 mg de acetato de ácido 2-{3[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-metóxi-6-metilpiridin- 4-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

1H-RMN (d_6-DMSO) δ 2,37 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,45 (br.s, 1H) 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,29-7,35 (m, 3H) 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 8,34 (br.s, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 474 $(M+H)^+$

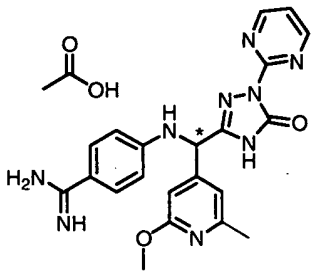
15 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (6,1 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 39:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-metóxi-6-metil-piridin-4-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 177



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17f) - (17g), exceto que éster metílico de ácido 2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (19b)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido 2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (17f), para fornecer acetato de 4-{[(2-metóxi-6-metil-piridin-4- il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 2,40 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,65 (s, 1H) 6,77 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,98 (s, 1H) 7,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 432 $(M+H)^+$

Uma porção de 6,0 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (2,2 mg) do composto do título foi obtido.

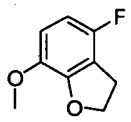
Tempo de retenção de HPLC: 14 min

Exemplo 40:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(40a) 4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofurano.

Fórmula Química 178



A uma suspensão de 50 g de brometo de metiltrifenilfosfônio em 300 ml de tolueno foram adicionados 45 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) ao mesmo tempo que resfriamento em gelo sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mis-

tura reacional foi deixada descansar. Uma porção de 150 ml do sobrenadante foi adicionada gota a gota a uma solução de 5,00 g de 6-flúor-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído [CAS Nº 457628-15-8] em 90 ml de tolueno ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar a mistura em temperatura ambiente durante 1 hora, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 3-flúor-6-metóxi-2-vinilfenol (4,33 g) como um sólido.

Este composto foi dissolvido em 20 ml de DMF, e em seguida 3,00 g de imidazol e 5,50 g de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 50°C. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer (3-flúor-6-metóxi-2-vinilfenóxi)triisopropilsilano (3,35 g) como um óleo.

A uma solução deste composto em 20 ml de THF foram adicionados 10 ml de complexo de borano-tetraidrofurano (1,0 M, solução de THF) ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, 10 ml de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e 10 ml de 30% de água de peróxido de hidrogênio foram adicionados à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 20 ml de THF, e em seguida 20 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada

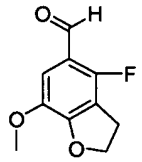
em temperatura ambiente durante 1 hora. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 3-flúor-2-(2-hidroxietil)- 6-metoxifenol (1,09 g) como um óleo.

Este composto e 2,10 g de trifenilfosfina foram dissolvidos em 20 ml de THF, e a mistura foi resfriada para -74°C. Em seguida, 1,8 ml de DIAD foram adicionados à mistura reacional, e a temperatura foi deixada elevar-se para temperatura ambiente antes da agitação durante a noite. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (802 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 6,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H)

(40b) 4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-carbaldeído.

Fórmula Química 179



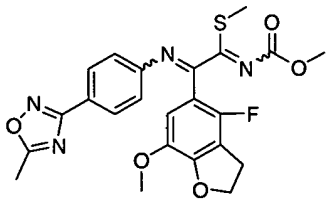
A uma solução de 665 mg de 4-flúor-7-metóxi- 2,3-diidrobenzofurano e 740 mg de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina em 15 ml de THF foram adicionados gota a gota 1,66 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -74°C. A mistura foi agitada a -74°C durante 1 hora, e em seguida 500 µl de N-formilmorfolina foram adicionados. Após novamente agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título

(321 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,34 (t, J = 9,2 Hz, 2H) 3,89 (s, 3H) 4,83 (t, J = 9,2 Hz, 2H) 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 10,18 (s, 1H).

(40c) Éster metílico de ácido {2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran- 5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 180



Após adicionar 287 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina [CAS Nº 10185-68-9], 321 mg de 4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran- 5-carbaldeído, 300 mg de MS3A e 0,44 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 102 mg de $Yb(OTf)_3$ em 5 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila (produto bruto).

A uma solução deste composto em 150 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 50 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada a 50°C durante 2 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran- 5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (700 mg, produto bruto).

A uma solução deste composto em 20 ml de diclorometano foram adicionados 300 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O

agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(4-flúor-7-metóxi-2,3 - diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

A uma solução deste composto em 20 ml de acetato de etila foram adicionados 3 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 10 ml de tolueno foram adicionados 1 ml de 2,4,6-colidina e 500 µl de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (595 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

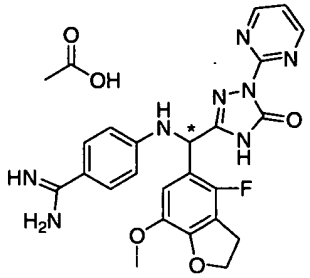
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,31 (t, J = 9,2 Hz, 2H) 3,63 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 4,78 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

δ 2,48 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,17 (t, J = 9,2 Hz, 2H) 3,60 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 4,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 6,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(40d) Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran- 5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 181



Após adicionar 22 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 ul de trietilamina a uma solução de 105 mg de éster metílico de ácido {2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol e 0,5 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro- [1,2,4]triazol-3-ona (76 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução deste composto em 3,0 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 86 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (44 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

44 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição

(16,5 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 3,69 (s, 3H) 4,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 5,88 (s, 1H) 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

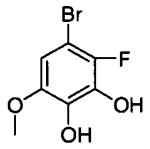
Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos

Exemplo 41:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(41a) 4-bromo-3-flúor-6-metoxibenzeno-1,2-diol.

Fórmula Química 182

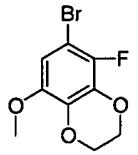


Após adicionar 3,11 g de N-bromossuccinimida a uma solução de 2,98 g de 6-flúor-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído [CAS Nº 457628-15-8] em 15 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 3,13 g de 5-bromo-6-flúor-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído (produto bruto).

A uma solução deste composto em 60 ml de clorofórmio foram adicionados 4,00 g de 60% de ácido metacloroperbenzóico, e a mistura foi agitada a 50°C durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em 20 ml de metanol, 5 ml de 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após adicionar 1N de ácido clorídrico para tornar a mistura reacional acídica, os cristais precipitados foram filtrados. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,82 g, produto bruto).

(41b) 6-bromo-5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina.

Fórmula Química 183

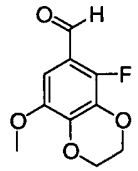


Após adicionar 830 mg de 1,2-dibromoetano e 1,4 g de carbonato de potássio a uma solução de 880 mg de 4-bromo-3-flúor-6-metoxibenzeno-1,2-diol em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada a 80°C durante 6 horas. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de NH sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (549 mg) como um sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,84 (s, 3H) 4,32-4,38 (m, 4H) 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

(41c) 5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina-6-carbaldeído.

Fórmula Química 184

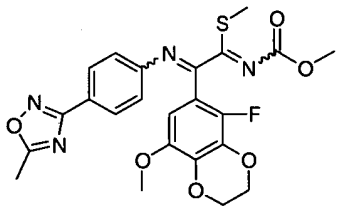


A uma solução de 549 mg de 6-bromo-5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina em 15 ml de THF foi adicionado gota a gota 0,86 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -72°C durante 30 minutos, 0,3 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a temperatura foi elevada de -78°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (247 mg) como um sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,90 (s, 3H) 4,35-4,38 (m, 2H) 4,43-4,45 (m, 2H) 6,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 10,24 (s, 1H).

(41d) Éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

Fórmula Química 185



A uma solução de 71 mg de $Yb(OTf)_3$ em 4 ml de THF foram adicionados 204 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 247 mg de 5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina-6-carbaldeído, 250 mg de MS3A e 0,30 ml de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila (produto bruto).

A uma solução deste composto em 12 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 4 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

A uma solução deste composto em 7 ml de acetonitrila foram adicionados 220 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O

agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

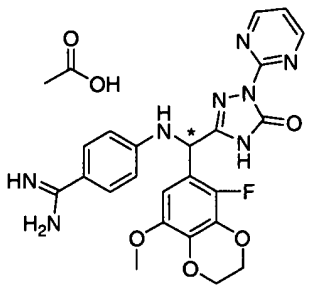
A uma solução deste composto em 10 ml de acetato de etila foram adicionados 3 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 5 ml de tolueno foram adicionados 0,6 ml de 2,4,6-colidina e 0,3 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (266 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 501 $(M+H)^+$

(41e) Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 186



Após adicionar 21 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 ul de trietilamina a uma solução de 105 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 2 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura

reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 200 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (58 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução deste composto em 3,0 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 70 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (32 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 493 $(M+H)^+$

32 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (11,4 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,21-4,35 (m, 4H) 5,91 (s, 1H) 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

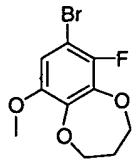
Tempo de retenção de HPLC: 17 min

Exemplo 42:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(42a) 7-bromo-6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina.

Fórmula Química 187

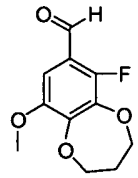


Após adicionar 830 mg de 1,3-dibromopropano e 1,4 g de carbonato de potássio a uma solução de 880 mg de 4-bromo-3-flúor-6-metoxibenzeno-1,2-diol (Exemplo (41a)) em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada a 80°C durante 6 horas. Após adicionar 1N de ácido clorídrico à mistura reacional, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de NH sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (548 mg) como um sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,26 (Sept, J = 5,6 Hz, 2H) 3,82 (s, 3H) 4,32 (dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 4H) 6,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

(42b) 6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldeído.

Fórmula Química 188



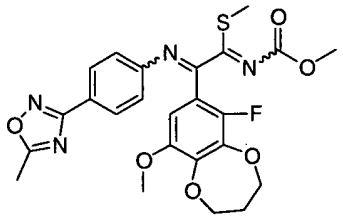
A uma solução de 548 mg de 7-bromo-6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina em 15 ml de THF foi adicionado gota a gota 0,81 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -72°C durante 30 minutos, 0,3 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a temperatura foi elevada de -78°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (239 mg) como um sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,33 (Sept, J = 6,0 Hz, 2H) 3,87 (s, 3H) 4,40

(t, J = 6,0 Hz, 2H) 4,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 10,24 (s, 1H)

(42c) Éster metílico de ácido [2-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 189



Após adicionar 185 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamina, 239 mg de 6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldeído, 250 mg de MS3A e 0,28 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 65 mg de $Yb(OTf)_3$ em 4 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer (6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilamino]acetonitrila (produto bruto).

A uma solução deste composto em 12 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 4 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

A uma solução deste composto em 7 ml de acetonitrila foram adicionados 220 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de

etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(6-flúor-9-metóxi-3,4- diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]tioacetamida (produto bruto).

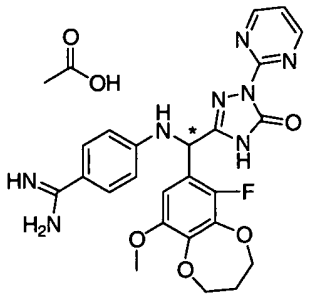
A uma solução deste composto em 10 ml de acetato de etila foram adicionados 3 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 5 ml de tolueno foram adicionados 0,6 ml de 2,4,6-colidina e 0,3 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (297 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 515 $(M+H)^+$

<u>(42d) Acetato de (R) e (S)-4-{[(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.</u>

Fórmula Química 190



Após adicionar 20 mg de 2-hidrazinopirimidina e 50 ul de trietilamina a uma solução de 103 mg de éster metílico de ácido [2-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 2 ml de

DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético. Após adicionar 200 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino] metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (67 mg) como um sólido marrom-claro.

A uma solução deste composto em 3,0 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 70 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético), para fornecer acetato de 4-{[(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (35 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 507 $(M+H)^+$

35 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (11,1 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,16-2,22 (m, 2H) 3,71 (s, 3H) 4,09-4,27 (m, 4H) 5,92 (s, 1H) 6,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

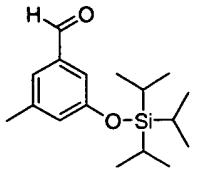
Tempo de retenção de HPLC: 15 min

Exemplo 43:

Diacetato de (R) e (S)-4-({[3-metil-5-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)fenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina.

(43a) 3-metil-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído.

Fórmula Química 191

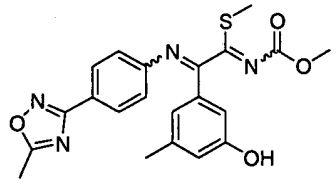


Após adicionar 1,11 g de imidazol a uma solução de 2,02 g de 3-hidróxi-5-metilbenzaldeído [CAS Nº 60549-26-0] em 20 ml de DMF, a mistura reacional foi resfriada para 0°C. Em seguida, 3,56 ml de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas e 10 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e extração foi realizada duas vezes com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano-éter dietílico) para fornecer o composto do título (3,86 g) como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,12 (d, J = 7,6 Hz, 18H) 1,24-1,33 (m, 3H) 2,39 (s, 3H) 6,97 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,27 (s, 1H) 9,90 (s, 1H).

(43b) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 192



A uma solução de 819 mg de $Yb(OTf)_3$ em 80 ml de diclorometano foram adicionados 2,43 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 3,86 g de 3-metil-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído, 3,8 g de MS3A e 3,67 ml de cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, acetato de etila e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foram adicionados ao resíduo, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com

água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer um sólido pegajoso branco (4,05 g).

A uma solução de 4,05 g do sólido pegajoso branco obtido em 100 ml de etanol foram adicionados 14,5 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e extração foi realizada duas vezes com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Em seguida, 100 ml de diclorometano foram adicionados ao resíduo obtido para dissolução. Após adicionar 1,38 g de $Me_3O^+BF_4^-$ à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo obtido em 80 ml de tolueno foram adicionados 3,93 ml de 2,4,6-colidina e 1,97 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 85°C durante 5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 0,5 N resfriado, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer um óleo amarelo (1,9 g).

A uma solução de 1,9 g do óleo amarelo obtido em 20 ml de THF foram adicionados 3,6 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF), e a mistura

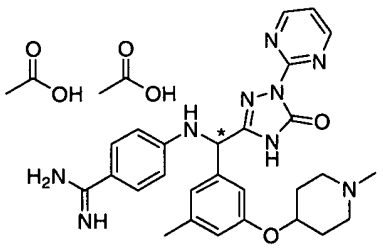
foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após adicionar cloreto de amônio aquoso saturado à mistura reacional, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,1 g, mistura isomérica).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,35 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 5,14 (br.s, 1H) 6,83 (br.s, 1H) 7,15-7,17 (m, 3H) 7,23 (br.s, 1H) 8,00-8,03 (m, 2H).

(43c) Diacetato de (R) e (S)-4-({[3-metil-5-(1-metilpiperidin-4- iloxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 193



Após adicionar 32,6 mg de 1-metilpiperidin-4-ol e 93 mg de trifenilfosfina a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico em 1 ml de THF, a mistura foi agitada durante 35 minutos ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após adicionar 0,100 ml de DIAD à mistura reacional e agitar durante 30 minutos ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (acetato de etila-metanol) para fornecer 78 mg de um produto bruto.

A uma solução de 78 mg do produto bruto obtido em 2 ml de DMF foram adicionados 14,8 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,031 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 10 horas sob uma atmosfera

de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi dissolvido em 2 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,070 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 1,8 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 80 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 10 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético).

O produto obtido foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (3,16 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

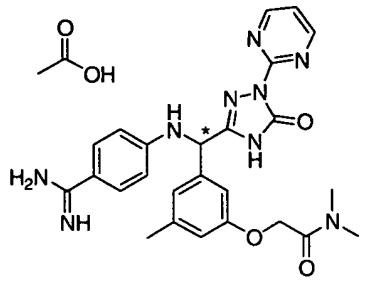
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,88 (br.s, 2H) 1,92 (s, 6H) 2,02 (br.s, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,51 (s, 3H) 2,71 (br.s, 2H) 2,94 (br.s, 2H) 4,50 (br.s, 1H) 5,58 (s, 1H) 6,73 (br.s, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,96 (br.s, 1H) 6,98 (br.s, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo 44:

Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-5-metilfenóxi}- N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 194



A uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (43b)) em 2 ml de DMF foram adicionados 65 mg de carbonato de potássio, 18 mg de iodeto de tetrabutilamônio e 0,049 ml de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas e 30 minutos. Acetato de etila e água foram adicionados à mistura reacional, e extração foi realizada três vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi filtrada através de PRE-SEP® e o filtrado foi concentrado.

A uma solução do resíduo obtido em 2 ml de DMF foram adicionados 23,4 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,050 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 10 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi dissolvido em 2 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,070 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional ela foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 1,8 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 80 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 10 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético).

O produto obtido foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,4 mg) do

composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 2,92 (s, 3H) 3,05 (s, 3H) 4,77 (s, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,74 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,30 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 9 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

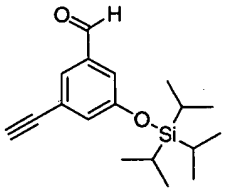
Exemplo 45

(1) Acetato de 4-[((R) e (S)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-{3-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-5-vinilfenil} metil)amino]benzamidina e

(2) Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-etinil-5-[(S)-(tetraidrofuran- 3-il)óxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil)amino]benzamidina.

(45a) 3-etinil-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído.

Fórmula Química 195



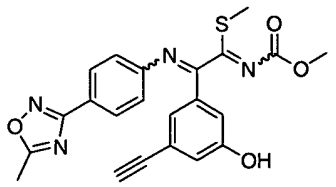
A uma solução de 2,0 g de 3-etinil-5-hidroxibenzaldeído [CAS Nº 871345-34-5] em 20 ml de DMF foram adicionados 1,87 g de imidazol e 4,4 ml de clorotriisopropilsilano. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,92 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 18H) 1,23-1,32 (m, 3H)

3,13 (s, 1H) 7,21-7,23 (m, 1H) 7,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,55 (dd, J = 1,2,1,6 Hz, 1H) 9,90 (s, 1H).

(45b) Éster metílico de ácido {2-(3-etinil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 196



Após adicionar 2,51 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 8 g de MS3A, 806 mg de $Yb(OTf)_3$ e 4,9 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 3,92 g de 3-etinil-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído em 100 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um sólido amarelo-claro (6,06 g).

A uma solução de 6,06 g do sólido amarelo-claro obtido em 150 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 100 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 25 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 20 ml de DMF foram adicionados 383 mg de imidazol e 1,2 ml de clorotriisopropilsilano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de

coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um sólido amarelo-claro (5,58 g).

A uma solução de 5,58 g do sólido amarelo-claro obtido em 50 ml de acetonitrila foram adicionados 1,74 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada a 0°C durante 10 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo (5,87 g).

A uma solução de 5,87 g do óleo amarelo obtido em 100 ml de acetato de etila foram adicionados 15 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo laranja (5,6 g).

A uma solução de 5,6 g do óleo laranja obtido em 60 ml de tolueno foram adicionados 4,84 ml de 2,4,6-colidina e 2,42 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um óleo amarelo (4,71 g).

A uma solução de 4,71 g do óleo amarelo obtido em 60 ml de THF foram adicionados 8,77 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF), e a mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por croma-

tografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,28 g) como um sólido amarelo.

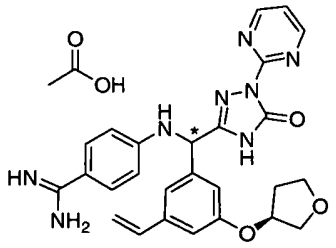
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,10 (s, 1H) 3,65 (s, 3H) 7,12 (dd, J = 1,2,2,4 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,38 (dd, J = 1,6,2,4 Hz, 1H) 7,51 (d, J = 1,2,1,6 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(45c) Acetato de 4-[((R) e (S)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-{3-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-5-vinilfenil}metil)amino]benzamidina (45C-1) e

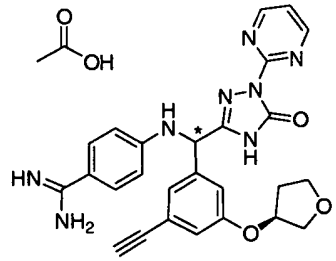
Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-etinil-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzamidina (45C-2)

Fórmula Química 197



45C-1

Fórmula Química 198



45C-2

Após adicionar 0,0744 ml de (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano, 121 mg de trifenilfosfina e 0,0891 ml de azodicarboxilato de diisopropila a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etinil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 1 ml de THF a 0°C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 116 mg de um produto bruto.

A uma solução de 105 mg do produto bruto obtido em 1 ml de

DMF foram adicionados 23 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,029 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 19 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,08 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 47 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-[((5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)-{3-[(S)- (tetraidrofuran-3-il)óxi]-5-vinilfenil}metil)amino]benzamidina e acetato de 4-[({3-etinil-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 499 $(M+H)^+$

Espectro de massa (ESI)m/z: 497 $(M+H)^+$

O acetato de 4-[((5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-{3-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-5-vinilfenil}metil)amino]benzamidina foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (2,05 mg) do composto do título (45C-1) foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 1,99-2,08 (m, 1H) 2,14-2,25 (m, 1H) 3,78-3,98 (m, 4H) 4,98-5,05 (m, 1H) 5,24 (dd, J = 0,8,10,8 Hz, 1H) 5,62 (s, 1H) 5,79 (dd, J = 0,8,17,6 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 10,8,17,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,89-6,92 (m, 1H) 6,98-7,03 (m, 1H) 7,25 (br.s, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

O acetato de 4-[({3-etinil-5-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil) amino]benzamidina foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,43 mg) do composto do título (45C-2) foi obtido como um sólido amarelo-claro.

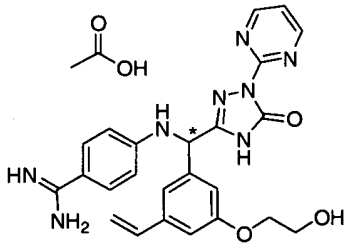
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 1,97-2,07 (m, 1H) 2,14-2,26 (m, 1H) 3,50 (s, 1H) 3,79-3,97 (m, 4H) 4,97-5,03 (m, 1H) 5,62 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,9$_{2-6}$,93 (m, 1H) 7,1$_{2-7}$,13 (m, 1H) 7,27 (br.s, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos.

Exemplo 46:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-hidroxietóxi)-5-vinilfenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 199



Após adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano a uma solução de 80 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etinil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (45b)) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada através de PRE-SEP®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 95 mg de um óleo amarelo.

A uma solução de 95 mg do óleo amarelo obtido em 1 ml de DMF foram adicionados 19 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,024 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido

em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 5,63 mg de acetato de 4-({[3-(2-hidroxietóxi)-5-vinilfenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,99 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

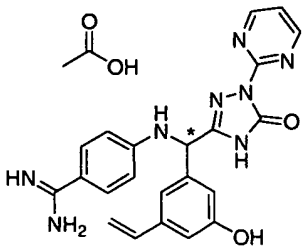
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,04 (m, 2H) 5,23 (dd, J = 0,8,10,8 Hz, 1H) 5,59 (s, 1H) 5,78 (dd, J = 0,8,17,6 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 10,8,17,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,9$_{2-6}$,99 (m, 1H) 7,03-7,10 (m, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 47:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-hidróxi-5-vinilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 200



Após adicionar 11 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,014 ml de trietilamina a uma solução de 43 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etinil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (45b)) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 6,05 mg de acetato de 4-{[(3-hidróxi-5-vinilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 429 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (2,13 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 5,20 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 5,56 (s, 1H) 5,74 (d, J = 17,6 Hz, 1H) 6,65 (dd, J = 11,2,17,6 Hz, 1H) 6,8$_{1-6}$,88 (m, 4H) 7,11 (s, 1H) 7,29 (br.s, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna:

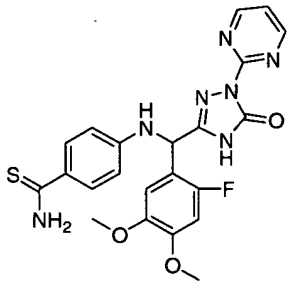
SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 48:

Acetato de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}-N-metilbenzamidina.

(48a) 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}tiobenzamida.

Fórmula Química 201

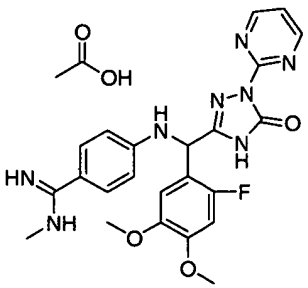


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (2a)-(2g), exceto que 2-flúor-3,4-dimetoxibenzaldeído e 2-hidrazinopirimidina foram utilizados em lugar de respectivamente 2-flúor-3,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (2a) e (1-oxipiridin-2-il)hidrazina no Exemplo (2f), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 3,70 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 6,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 11,5 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 4,9 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 2H) 9,05 (s, 1H) 9,34 (s, 1H) 12,24 (s, 1H).

(48b) Acetato de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}-N-metilbenzamidina.

Fórmula Química 202



Após adicionar 24,4 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma solução de 72,2

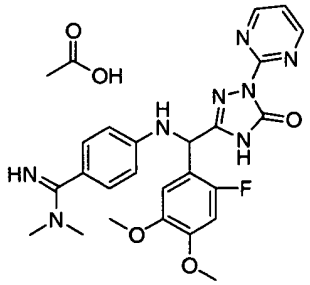
mg de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}tiobenzamida em 10 ml de acetonitrila sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 2 ml de acetonitrila e 2 ml de 2-propanol, e 15,2 mg de cloridrato de metilamina e 31,4 µl de trietilamina foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida resfriada. O solvente foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (10,9 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,03 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,93 (s, 1H) 6,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 7,35 (t, J = 4,6 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,6 Hz, 2H).

Exemplo 49:

Acetato de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}-N, N-dimetilbenzamidina.

Fórmula Química 203



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (48b), exceto que cloridrato de dimetilamina foi usado em lugar do cloridrato de metilamina, para fornecer o composto do título como um sólido branco.

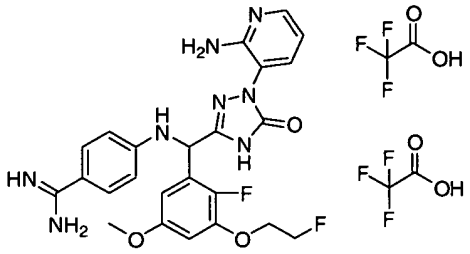
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,13 (s, 3H) 3,22 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,92 (s, 1H) 6,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,35 (t, J = 4,6 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,6 Hz, 2H).

Exemplo 50:

Diacetato de (R) e (S)-4-({[1-(2-aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil} amino)benzamidina.

(50a) bistrifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 204

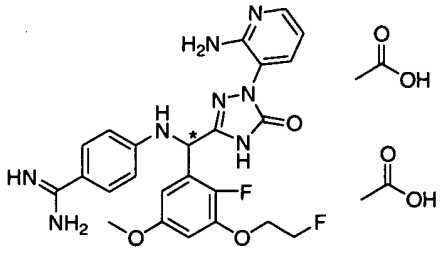


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3f)-(3g), exceto que (2-nitropiridin-3-il)hidrazina [CAS Nº 57115-43-2] foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (3f), para fornecer o composto do título como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,34 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 6,03 (s, 1H) 6,62 (dd, J = 5,2,3,1 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 7,0,3,1 Hz, 1H) 6,75 (dd, J = 8,1,5,4 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 8,1,1,0 Hz, 1H) 7,96 (dd, J = 5,4,1,0 Hz, 1H).

(50b) Diacetato de (R) e (S)-4-({[1-(2-aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 205



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 28 mg de bistrifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminopiridin-3-il)-5- oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)- 5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição

(11,7 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 6H) 3,72 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,33 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,78 (m,1H) 5,99 (s, 1H) 6,63 (dd, J = 5,4,3,2 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 7,3,3,2 Hz, 1H) 6,75 (dd, J = 8,0,5,1 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 8,0,1,4 Hz, 1H) 7,94 (dd, J = 5,1,1,4 Hz, 1H)

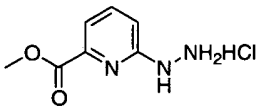
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 51:

Trifluoroacetato de 4-({[1-(6-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

(51a) cloridrato de éster metílico de ácido 6-hidrazinopiridina-2-carboxílico.

Fórmula Química 206



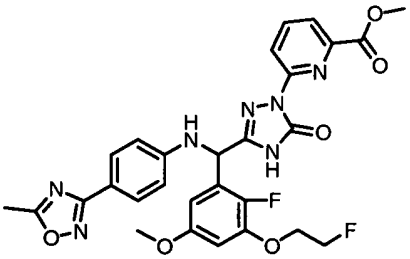
A uma solução de 1,7 g de éster metílico de ácido 6-bromopiridina-2-carboxílico [CAS Nº 26218-75-7] em 10 ml de tolueno foram adicionados 522 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 288 mg de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), 2,56 g de carbonato de césio e 1,04 g de carbazinato de t-butila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada ao mesmo tempo que aquecendo a 100°C durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e em seguida 40 ml de uma solução a 10 % de cloreto de hidrogênio em metanol foram adicionados e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas e sob refluxo durante 10 horas. Após resfriar a mistura reacional, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. Em seguida, 60 ml de água e 30 ml de acetato de etila foram adicionados ao resíduo e a mistura foi filtrada. A camada orgânica foi extraída com 30 ml de 1N de ácido clorídrico, e as camadas aquosas foram combinadas e tornadas

alcalinas com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N. A solução foi extraída duas vezes com 250 ml de acetato de etila, e em seguida as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução a 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. O sólido foi filtrado e secado sob pressão reduzida para fornecer 458 mg do composto do título como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,98 (s, 3H) 7,11 (dd, J = 8,5,1,0 Hz, 1H) 7,72 (dd, J = 7,5,1,0 Hz, 1H) 7,88 (dd, J = 8,5,7,5 Hz, 1H).

(51b) Éster metílico de ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)- 5-metoxifenil]-4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5- oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico.

Fórmula Química 207

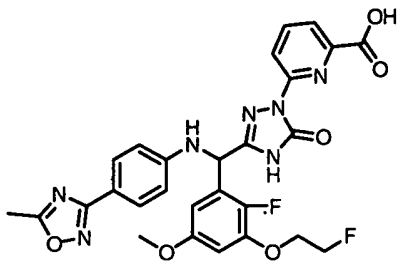


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (3f), exceto que cloridrato de éster metílico de ácido 6-hidrazinopiridina-2-carboxílico foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina, para fornecer o composto do título como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,57 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,22 (m, 1H) 4,29 (m, 1H) 4,66 (m, 1H) 4,77 (m, 1H) 5,94 (s, 1H) 6,6$_{2-6}$,67 (m, 2H) 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,98 (dd, J = 8,1,1,2 Hz, 1H) 8,05 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 8,23 (dd, J = 8,1,1,2 Hz, 1H)

(51c) ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico.

Fórmula Química 208

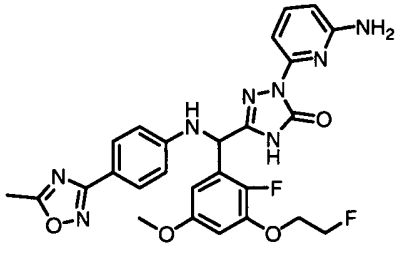


Após dissolver 167 mg de éster metílico de ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino] metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico em 2 ml de THF e 4 ml de metanol, 0,56 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após adicionar ácido acético e concentrar a mistura sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em metanol e purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (81 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,58 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,33 (m, 1H) 4,77 (m, 1H) 4,89 (m, 1H) 5,98 (s, 1H) 6,68-6,70 (m, 2H) 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,05 (dd, J = 7,8,0,9 Hz, 1H) 8,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 8,32 (dd, J = 7,8,0,9 Hz, 1H).

(51d) 2-(6-aminopiridin-2-il)-5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)- 5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}- 2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 209



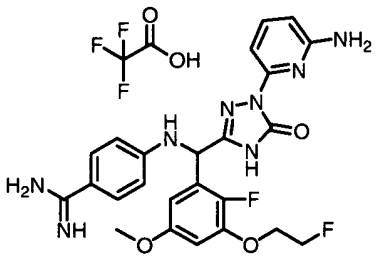
Após adicionar 0,041 ml de trietilamina e 0,063 ml de difenilfosforilazida a uma solução de 81 mg de ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico em 4 ml de 1,4-dioxano, a mistura foi aquecida a 80°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida resfriada e filtrada. Ela foi purificada por

cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (33 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,33 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 5,98 (s, 1H) 6,66-6,73 (m, 3H) 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,30 (dd, J = 8,3,1,1 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,87 (t, J = 8,3 Hz, 1H).

(51e) trifluoroacetato de 4-({[1-(6-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 210



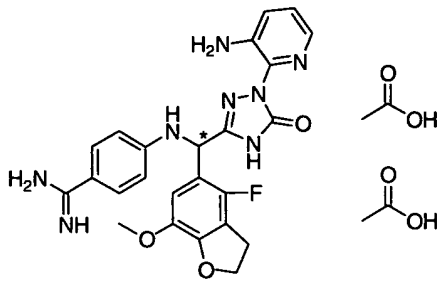
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que 33 mg de 2-(6-aminopiridin-2-il)-5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)- 5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}- 2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico, para fornecer o composto do título (11 mg) como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,32 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 6,04 (s, 1H) 6,6$_{1-6}$,64 (m, 2H) 6,72 (dd, J = 6,8,3,3 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H)

Exemplo 52:

Diacetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 211



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (40d), exceto que (3-nitropiridin-2-il)hidrazina foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

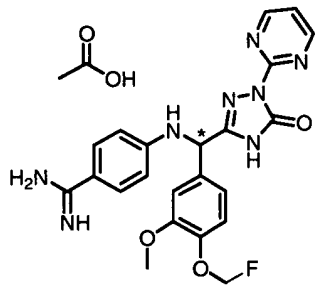
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 6H) 3,27 (t, J = 9,2 Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,66 (t, J = 9,2 Hz, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H) 7,21 (dd, J = 8,0,4,8 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 8,0,1,3 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,8,1,3 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 53:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-fluorometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 212



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (16a)-(16b) exceto que éster fluorometílico de ácido tolueno-4-sulfônico foi usado em lugar de bromoacetonitrila no Exemplo (16a), para fornecer acetato de 4-{[(4-fluorometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,64 (s, 1H) 5,66 (d,

J = 54,4 Hz, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,31-7,34 (m, 2H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 465 $(M+H)^+$

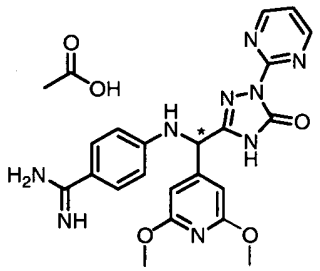
Uma porção de 13 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,3 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 54:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 213



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17f)-(17g), exceto que éster metílico de ácido 2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (55a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido 2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (17f), para fornecer acetato de 4-{[(2,6-dimetoxipiridin-4-il)- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,86 (s, 6H) 5,62 (s, 1H) 6,50 (s, 2H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 448 $(M+H)^+$

Uma porção de 9,4 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (3,6 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

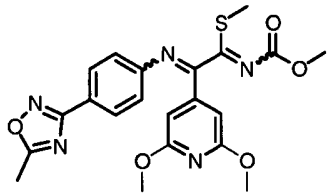
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

Exemplo 55:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)metil}amino)benzamidina.

(55a) Éster metílico de ácido 2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 214



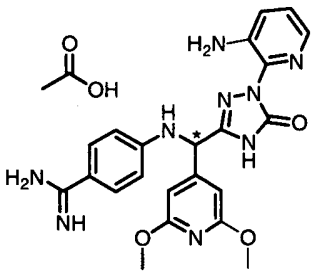
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (19b), exceto que 2,6-dimetoxipiridina-4-carbaldeído [CAS Nº 52606-0$_{1-6}$] foi usado em lugar de 2-metóxi-6-metilpiridina-4-carbaldeído, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 3,96 (s, 6H) 6,75 (s, 2H) 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(55b) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 215



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (19c), exceto que éster metílico de ácido 2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido 2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]- (2,6-dimetoxipiridin-4-il)metil}amino)benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,88 (s, 6H) 5,65 (s, 1H) 6,50 (s, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,22 (dd, J = 8,0,4,8 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 8,0,1,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,82 (dd, J = 4,8,1,2 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 462 $(M+H)^+$

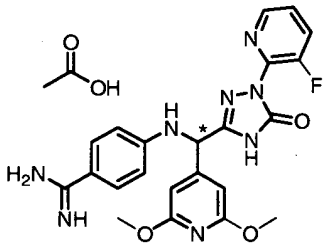
Uma porção de 20 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (7,5 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos.

Exemplo 56:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-[1-(3-fluoropiridin-2-il)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 216



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (19c), exceto que éster metílico de ácido {2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e (3-fluoropiridin-2-il)hidrazina foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e (3-nitropiridin-2-il)hidrazina, para fornecer acetato de 4-{[(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,96 (s, 3H) 3,89 (s, 6H) 5,66 (s, 1H) 6,49 (s, 2H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,55 (br.s, 1H) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,82 (br.t, J = 8,8 Hz, 1H) 8,37 (br.s, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 465 $(M+H)^+$

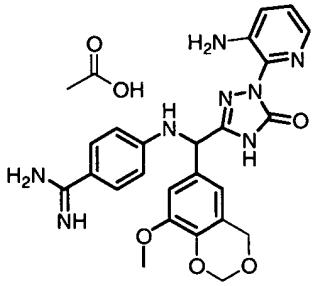
Uma porção de 21 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,4 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 8 min

Exemplo 57:

Acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3- il]-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 217



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (19c), exceto que éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (21h)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o composto do título.

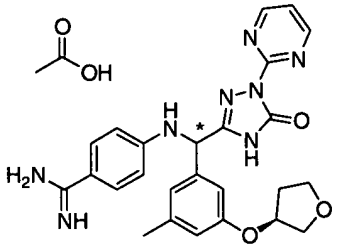
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,86 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,23 (dd, J = 8,0,4,4 Hz, 1H) 7,34 (dd, J = 8,0,1,6 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,83 (dd, J = 4,4,1,2 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$

Exemplo 58:

Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-metil-5-[(S)-(tetraidrofuran- 3-il)óxi]fenil}- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il) metil) amino]benzamidina.

Fórmula Química 218



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (43c), exceto que (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano foi usado em lugar de 1-metilpiperidin-4-ol, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do com-

posto do título como um sólido branco.

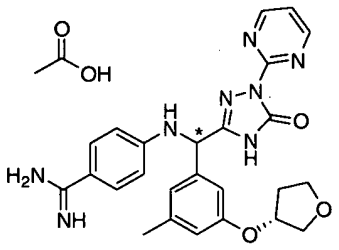
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 1,97-2,03 (m, 1H) 2,11-2,21 (m, 1H) 2,29 (s, 3H) 3,77 - 3,93 (m, 4H) 4,94 - 4,96 (m, 1H) 5,61 (s, 1H) 6,66 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,88 (s, 1H) 6,97 (s, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos

Exemplo 59:

Acetato de 4-[((R) e (S)-{3-metil-5-[(R)-(tetraidrofuran- 3-il)óxi]fenil}- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil) amino]benzamidina.

Fórmula Química 219



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (43c), exceto que (S)-(+)-3-hidroxitetraidrofurano foi usado em lugar de 1-metilpiperidin-4-ol, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

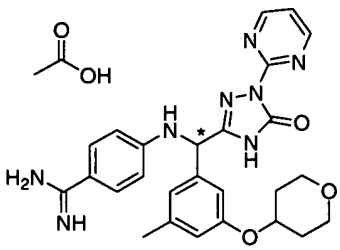
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,01-2,08 (m, 1H) 2,13-2,23 (m, 1H) 2,29 (s, 3H) 3,78-3,91 (m, 4H) 4,93-4,96 (m, 1H) 5,61 (s, 1H) 6,66 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,87 (s, 1H) 6,97 (s, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 60:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-metil-5-(tetraidropiran-4-ilóxi)fenil]-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 220



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (43c), exceto que tetraidropiran-4-ol foi usado em lugar de 1-metilpiperidin-4-ol, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

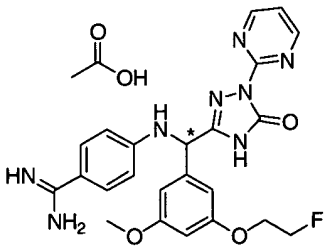
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,58-1,69 (m, 2H) 1,89-2,00 (m, 2H) 1,92 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 3,48-3,55 (m, 2H) 3,84-3,91 (m, 2H) 4,49-4,55 (m, 1H) 5,61 (s, 1H) 6,72 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (s, 2H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 61:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 221



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que 1-flúor-2-iodoetano foi usado em lugar de 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

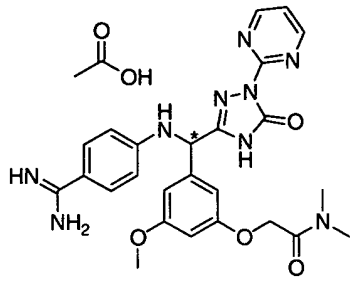
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,10-4,20 (m,2H) 4,58-4,72 (m, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 62:

Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-5-metoxifenóxi}- N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 222



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que 2-cloro-N,N-dimetilacetamida foi usado em lugar de 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

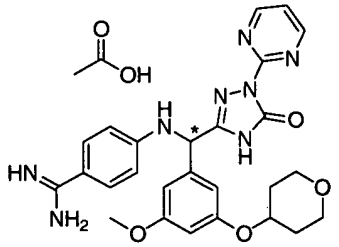
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,91 (s, 3H) 3,02 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,68-4,78 (m,2H) 5,62 (s, 1H) 6,47 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos.

Exemplo 63:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-metóxi-5-(tetraidropiran-4-ilóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 223



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4d)-(4e), exceto que tetraidropiran-4-ol foi usado em lugar de (R)-(-)-3-hidroxitetraidrofurano no Exemplo (4d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

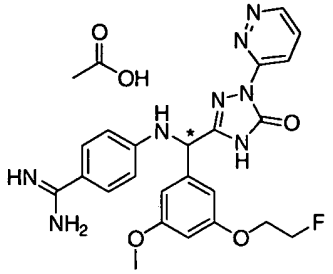
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,54-1,73 (m, 2H) 1,80-2,03 (m, 5H) 3,44-3,60 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 3,80-3,95 (m,2H) 4,43-4,58 (m, 1H) 5,60 (s, 1H) 6,43 (s, 1H) 6,73 (s, 1H) 6,75 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (br.s, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 14 min

Exemplo 64:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 224



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 7, exceto que 1-flúor-2-iodoetano foi usado em lugar de 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

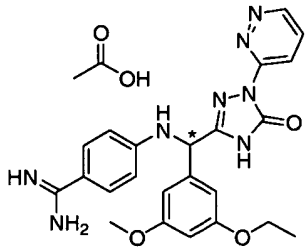
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,10 - 4,23 (m,2H) 4,58 - 4,75 (m, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H) 8,56 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H) 8,99 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 65:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-etóxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin- 3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 225



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 7, exceto que bromoetano foi usado em lugar de 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,38 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,73 (br.s, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H) 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 8,99 (dd, J = 4,8 Hz, 1H)

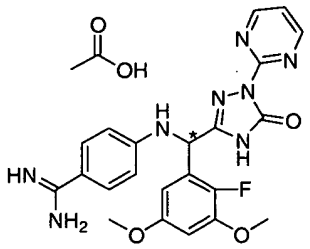
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SU-

MICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto)

Exemplo 66:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 226



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que iodeto de metila foi usado em lugar de 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,57-6,66 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

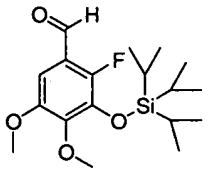
Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 67:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-3,4,5-trimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(67a) 2-flúor-4,5-dimetóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído

Fórmula Química 227

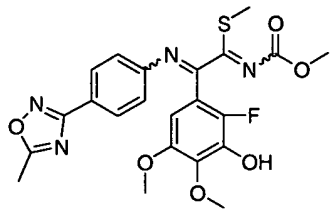


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3a)-(3b), exceto que 4-flúor-1,2-dimetoxibenzeno foi usado em lugar de 1-flúor-4-metoxibenzeno no Exemplo (3a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,32 (sept, J = 7,2 Hz, 3H) 3,86 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 6,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 10,25 (s, 1H)

(67b) Éster metílico de ácido {2-(2-flúor-3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 228



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (9a), exceto que 2-flúor-4,5-dimetóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído foi usado em lugar de 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído, para fornecer o composto do título.

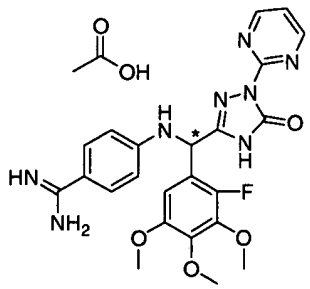
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 5,62 (br.s, 1H) 7,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 2,47 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,66 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 5,50 (br.s, 1H) 6,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(67c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-3,4,5-trimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina .

Fórmula Química 229



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que éster metílico de ácido {2-(2-flúor-3-hidróxi-4,5- dimetoxifenil)-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico e iodeto de metila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5- metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exem-

plo (3e) e 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 5,93 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

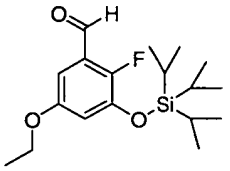
Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 68:

Acetato de (R) e (S)-4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-etoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(68a) 5-etóxi-2-flúor-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído

Fórmula Química 230

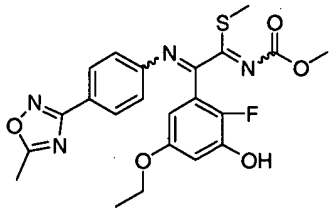


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3a)-(3b), exceto que 1-etóxi-4-fluorobenzeno foi usado em lugar de 1-flúor-4-metoxibenzeno no Exemplo (3a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,30 (sept, J = 7,2 Hz, 3H) 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 3,99 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 6,75 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 6,84 (dd, J = 3,2, 4,4 Hz, 1H) 10,30 (s, 1H).

(68b) Éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 231



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3c)-(3d), exceto que 5-etóxi-2-flúor-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (3c), para fornecer o composto do título.

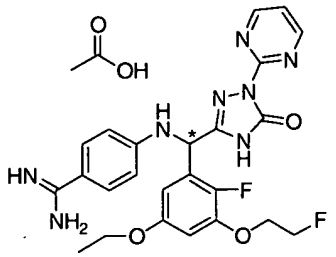
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,46 (s, 3H) 2,60 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,83 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,22 (br.s, 1H) 6,18 (dd, J = 3,2, 4,4 Hz, 1H) 6,52 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 4,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,35 (br.s, 1H) 6,72 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 3,2, 4,8 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(68c) Acetato de (R) e (S)-4-({[5-etóxi-2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 232



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (6a) e 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

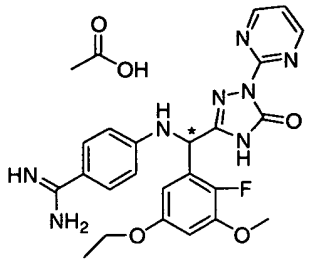
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,91 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,17-4,32 (m, 2H) 4,62-4,80 (m, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,60 (dd, J = 2,8,6,8 Hz, 1H) 6,65 (dd, J = 2,8,4,8 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 69:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-etóxi-2-flúor-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 233



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (68b)) e iodeto de metila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi- 5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (6a) e 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

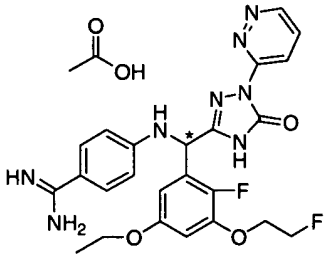
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,54-6,64 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 70:

4-({(R) e acetato de (S)-[5-etóxi-2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo- 1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 234



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 7, exceto que éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (68b)) e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-

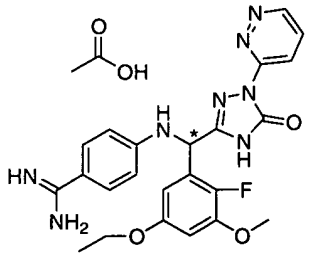
2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 4,18-4,32 (m, 2H) 4,63-4,81 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,58 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 2,8, 5,2 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H) 8,54 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H) 8,99 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

Exemplo 71: Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-etóxi-2-flúor-3-metoxifenil)-(5-oxo- 1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 235



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 7, exceto que éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (68b)) e iodeto de metila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,91 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,56 (dd, J = 2,8,7,2 Hz, 1H) 6,61 (dd, J = 2,8,4,4 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 4,8,9,2 Hz, 1H) 8,54 (dd, J = 1,2,9,2 Hz, 1H) 8,99 (dd, J = 1,2,4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical A-

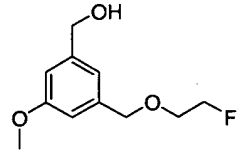
nalysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

Exemplo 72:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-fluoroetoximetil)-5-metoxifenil]- (5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(72a) [3-(2-fluoroetoximetil)-5-metoxifenil]metanol.

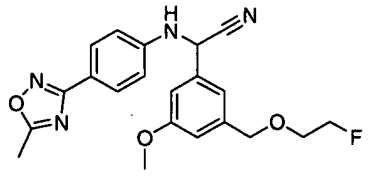
Fórmula Química 236



A uma solução de 1 g de 5-metóxi-1,3-benzenodimetanol em 10 ml de DMF foram adicionados 238 mg de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) a 0°C. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, 1,04 g de 1-flúor-2-iodoetano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (145 mg) como um óleo incolor.

(72b) [3-(2-fluoroetoximetil)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 237



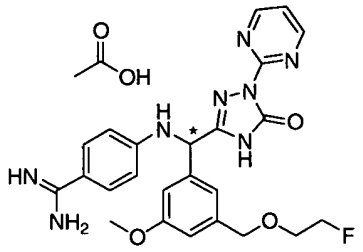
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (10b), exceto que [3-(2-fluoroetoximetil)-5-metoxifenil]metanol foi usado em lugar de (3-metóxi-5-metoximetilfenil)metanol, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,62 (s, 3H) 3,71-3,83 (m, 2H) 3,85 (s, 3H) 4,54 - 4,68 (m, 2H) 4,61 (s, 2H) 5,45 (br.s, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,00

(s, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(72c) Acetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-fluoroetoximetil)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 238



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (10c)-(10e), exceto que [3-(2-fluoroetoximetil)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila foi usado em lugar de (3-metóxi-5-metoximetilfenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila no Exemplo (10c), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,62-3,74 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,42-4,61 (m, 2H) 4,53 (s, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,85 (d J = 8,8 Hz, 2H) 6,88 (s, 1H) 7,02-7,09 (m, 1H) 7,13 (s,1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

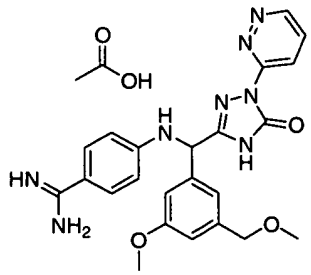
Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 73:

Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo- 1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(73a) Acetato de 4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-piridazin- 3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 239



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (10d), exceto que cloridrato de 3-hidrazinopiridazina foi usado em lugar de 2-

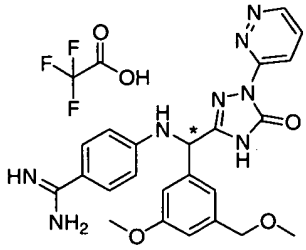
hidrazinopirimidina, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,35 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,41 (s, 2H) 5,70 (s, 1H) 6,82-6,94 (m, 3H) 7,07 (s, 1H) 7,12 (s,1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H) 8,49 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H) 9,04 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$

(73b) Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5- oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 240



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (12b), exceto que acetato de 4-{[(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina foi usado em lugar de acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,38 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,44 (s, 2H) 5,75 (s, 1H) 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,91 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H) 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 9,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

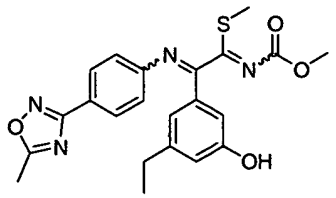
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 74:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-etil-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(74a) Éster metílico de ácido {2-(3-etil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 241



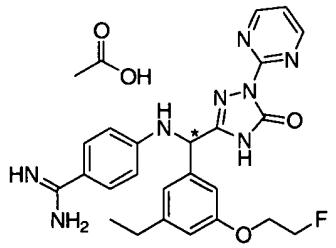
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4a)-(4c), exceto que 3-etil-5-hidroxibenzaldeído CAS Nº 532966-64-6 foi usado em lugar de 3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído no Exemplo (4a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,33 (s, 3H) 2,60-2,70 (m, 5H) 3,61 (s, 3H) 5,00 (br.s, 1H) 6,84-6,88 (m, 1H) 7,14-7,19 (m, 3H) 7,23 (br.s, 1H) 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(74b) Acetato de (R) e (S)-4-({[3-etil-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 242



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (6a) e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

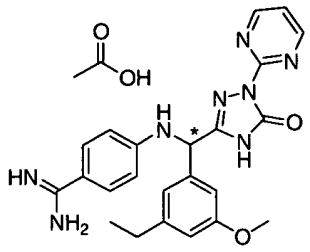
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 4,08-4,25 (m,2H) 4,55-4,78 (m, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,74 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,97 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,29 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos.

Exemplo 75:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-etil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 243



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (74a)) e iodeto de metila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (6a) e 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 5,62 (s, 1H) 6,72 (s, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,94 (s, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

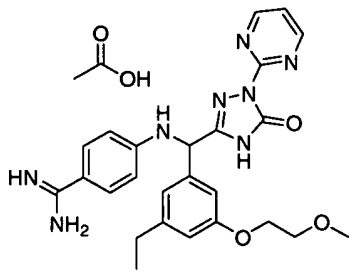
Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos.

Exemplo 76:

Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-({[3-etil-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(76a) Acetato de 4-({[3-etil-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 244



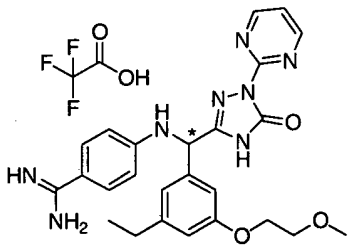
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (74a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,96 (s, 3H) 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 3,38 (s, 3H) 3,65-3,75 (m,2H) 4,02-4,15 (m, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,78 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (s, 1H) 6,99 (s, 1H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$

(76b) Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-({[3-etil-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 245



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (12b), exceto que acetato de 4-({[3-etil-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. foi usado em lugar de acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

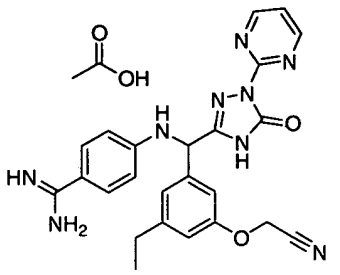
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 3,39 (s, 3H) 3,63 - 3,77 (m,2H) 4,03-4,17 (m, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,79 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos.

Exemplo 77:

Acetato de 4-{[(3-cianometóxi-5-etilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 246



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (74a)) e bromoacetonitrila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 4,96 (s, 2H) 5,63 (s, 1H) 6,77-6,93 (m, 3H) 7,06 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

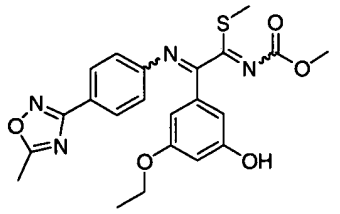
Espectro de massa (ESI)m/z: 470 $(M+H)^+$

Exemplo 78:

Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-({[3-etóxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(78a) Éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 247



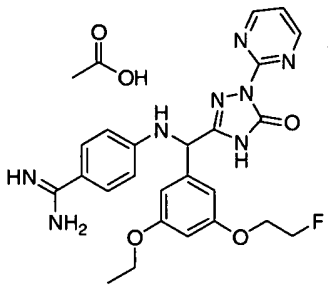
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4a)-(4c), exceto que 3-etóxi-5-hidroxibenzaldeído foi usado em lugar de 3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído no Exemplo (4a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 6,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H) 6,92 (dd, J = 1,6, 2,4 Hz, 1H) 7,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(78b) Acetato de 4-({[3-etóxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 248



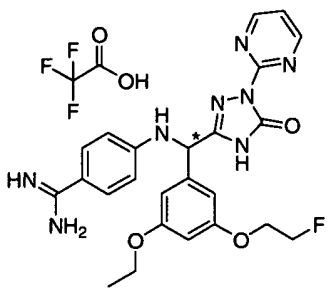
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 3,97 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 4,06-4,25 (m,2H) 4,56-4,77 (m, 2H) 5,61 (s, 1H) 6,44 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,68-6,78 (m, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 493 $(M+H)^+$

(78c) Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-({[3-etóxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 249



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (12b),

exceto que acetato de 4-({[3-etóxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. foi usado em lugar de acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,12-4,29 (m,2H) 4,60-4,80 (m, 2H) 5,65 (s, 1H) 6,50 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,70-6,79 (m, 2H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

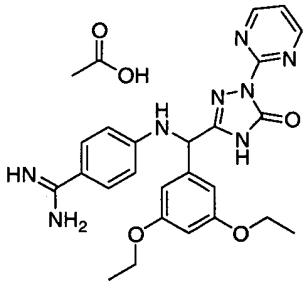
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 79:

Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-{[(3,5-dietoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(79a) Acetato de 4-{[(3,5-dietoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 250



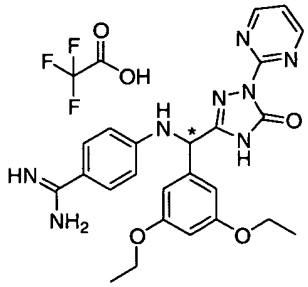
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (78a)) e bromoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 6H) 1,93 (s, 3H) 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 4H) 5,59 (s, 1H) 6,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 475 $(M+H)^+$

(79b) Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-{[(3,5-dietoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 251



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (12b), exceto que acetato de 4-{[(3,5-dietoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina foi usado em lugar de acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

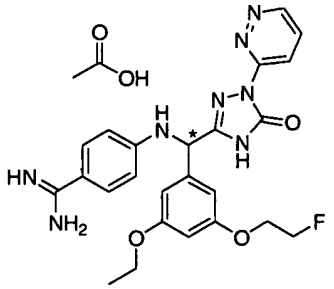
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 6H) 4,01 (q, J = 6,8 Hz, 4H) 5,63 (s, 1H) 6,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 80:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-etóxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 252



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 7, exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo

(78a)) e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

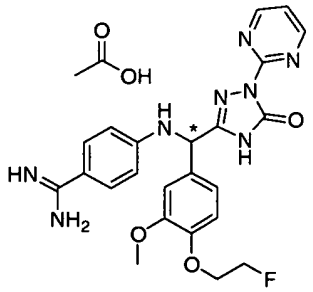
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,84 (s, 3H) 3,89 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,00-4,17 (m,2H) 4,47-4,69 (m, 2H) 5,50 (s, 1H) 6,33 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,6$_{2-6}$,70 (m, 2H) 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H) 8,92 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 81:

Acetato de (R) e (S)-4-({[4-(2-fluoroetóxi)-3-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 253



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. (18d) e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (6a) e 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título. ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,12-4,27 (m, 2H) 4,58-4,79 (m, 2H) 5,87 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

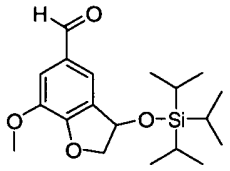
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

Exemplo 82:

Acetato de (R) e (S)-4-({(3,7-dimetóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(82a) 7-metóxi-3-triisopropilsilanilóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-carbaldeído.

Fórmula Química 254



Após adicionar 4,3 g de carbonato de potássio e 2,35 ml de bromoacetato de metila a uma solução de 5,39 g de éster metílico de ácido 5-bromo-2-hidróxi-3-metoxibenzóico em 40 ml de DMF, a mistura foi agitada durante um dia em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A uma solução de 4,41 g do resíduo em 60 ml de um solvente misto de metanol:água = 1:1 foram adicionados 12 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e filtração foi realizada para fornecer um sólido amarelo-claro (3,75 g). Após adicionar 3 ml de ácido acético e 1,51 g de acetato de sódio a uma solução do sólido amarelo-claro obtido em 26 ml de anidrido acético, a mistura foi aquecida ao refluxo durante 6 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer

um sólido amarelo-claro (2,26 g).

A uma solução do sólido amarelo-claro obtido em 20 ml de metanol foram adicionados 7,5 ml de água e 5 ml de 1N de ácido clorídrico, e a mistura foi agitada a 75°C durante 10 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e filtração foi realizada para fornecer 5-bromo-7-metóxi-benzofuran-3-ona como um sólido marrom-claro (1,78 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,96 (s, 3H) 4,71 (s, 2H) 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H)

A uma solução do sólido marrom-claro obtido em 30 ml de metanol foram adicionados 554 mg de boroidreto de sódio a 0°C, e a mistura foi agitada durante 3 horas e 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 30 ml de DMF foram adicionados 956 mg de imidazol e 2,7 ml de clorotriisopropilsilano, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 2,59 g de um sólido amarelo-claro.

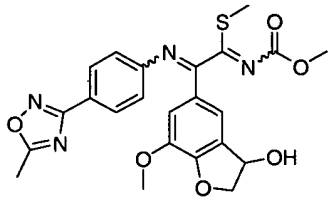
A uma solução do sólido amarelo-claro obtido em 30 ml de THF foram adicionados 2,71 ml de n-butil lítio (2,62 M, solução de hexano) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 3 horas, 0,843 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em se-

guida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,83 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,95-1,25 (m, 21H) 3,95 (s, 3H) 4,55 (dd, J = 3,6, 10,4 Hz, 1H) 4,72 (dd, J = 6,8, 10,4 Hz, 1H) 5,66 (dd, J = 3,6, 6,8 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 9,85 (s, 1H).

(82b) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 255



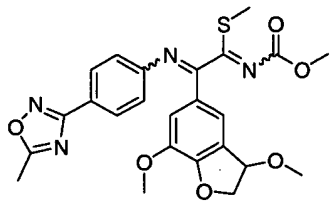
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4b)-(4c), exceto que 7-metóxi-3-triisopropilsilanilóxi-2,3-diidrobenzofuran-5- carbaldeído foi usado em lugar de 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (4b), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 4,62 (dd, J = 2,4, 10,8 Hz, 1H) 4,71 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 1H) 5,45 (dt, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(82c) Éster metílico de ácido {2-(3,7-dimetóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 256

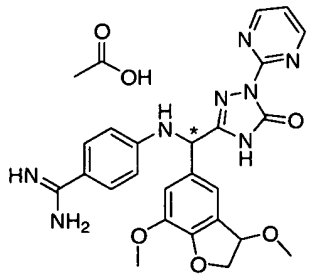


Após adicionar 201 mg de 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno e 138 mg de tetrafluoroborato de trimetiloxônio a uma solução de 150 mg de éster

metílico de ácido {2-(3-hidróxi-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 3 ml de acetonitrila a 0°C, a mistura foi agitada durante 2 horas. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (80 mg) como um óleo amarelo.

(82d) Acetato de (R) e (S)-4-({(3,7-dimetóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 257



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (10d)-(10e), exceto que éster metílico de ácido {2-(3,7-dimetóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5- metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (10d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) mistura de isômero

δ 1,91 (s, 3H) 3,28, 3,34 (cada s, total 3H) 3,84, 3,85 (cada s, total 3H) 4,45 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 1H) 4,54, 4,55 (cada dd, J = 2,4, 10,8 Hz, total 1H) 4,99 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H) 5,61 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,13-7,28 (m, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

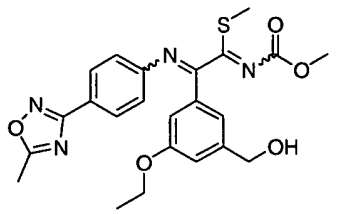
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

Exemplo 83:

Acetato de 4-{[(3-etóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(83a) Éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroximetilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 258



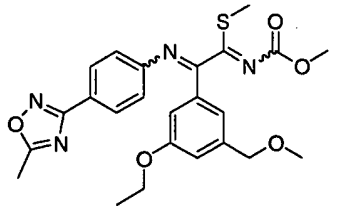
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (11e), exceto que bromoetano foi usado em lugar de iodeto de metila, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 4,72 (s, 2H) 7,10 (br.s, 1H) 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,36 (br.t, J = 2,0 Hz, 1H) 7,39 (s, 1H) 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

(83b) Éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

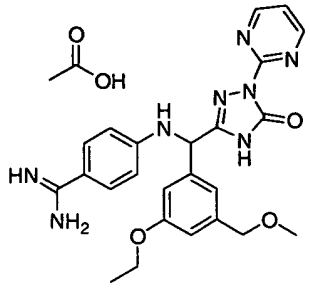
Fórmula Química 259



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (82c), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroximetilfenil)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-7-metóxi-2,3- diidro-benzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

(83c) Acetato de 4-{[(3-etóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 260



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (10d), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5- metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-metoximetilfenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o composto do título.

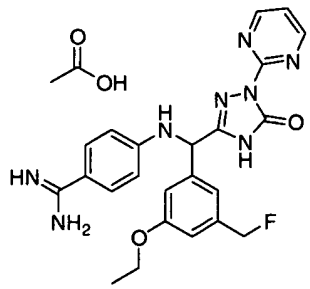
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,33 (s, 3H) 4,00 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,39 (s, 2H) 5,65 (s, 1H) 6,83 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (s, 1H) 7,09 (s,1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 475 $(M+H)^+$

Exemplo 84:

Acetato de 4-{[(3-etóxi-5-fluorometilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 261



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (11f)-(11g), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5- hidroximetilfenil)- 2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (83a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (11f), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,97 (s, 3H) 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,35 (d, J = 47,6 Hz, 2H) 5,72 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (s, 1H) 7,11 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

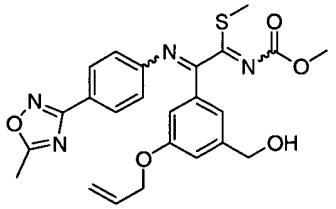
Espectro de massa (ESI)m/z: 463 $(M+H)^+$

Exemplo 85:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-alilóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(85a) Éster metílico de ácido {2-(3-alilóxi-5-hidroximetilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

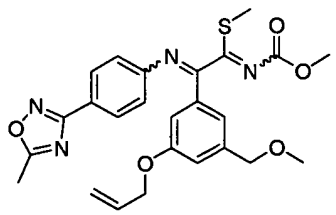
Fórmula Química 262



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (11e), exceto que brometo de alila foi usado em lugar de iodeto de metila, para fornecer o composto do título.

(85b) Éster metílico de ácido {2-(3-alilóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

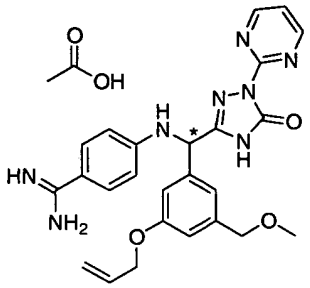
Fórmula Química 263



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (82c), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-alilóxi-5-hidroximetilfenil)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-7-metóxi- 2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

(85c) Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-alilóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo- 1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 264



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (10d)-(10e), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-alilóxi-5- metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (10d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 3,34 (s, 3H) 4,40 (s, 2H) 4,53 (ddd, J = 1,6, 1,6, 5,2 Hz, 2H) 5,20 (tdd, J = 1,6, 1,6, 10,8 Hz, 1H) 5,36 (tdd, J = 1,6, 1,6, 17,2 Hz, 1H) 5,58 (s, 1H) 6,01 (tdd, J = 5,2, 10,8, 17,2 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,08 (s, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,26 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

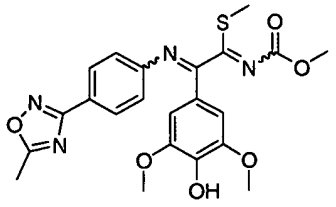
Tempo de retenção de HPLC: 6 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

<u>Exemplo 86:</u>

<u>Acetato de 4-{[(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina.</u>

<u>(86a) Éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.</u>

Fórmula Química 265



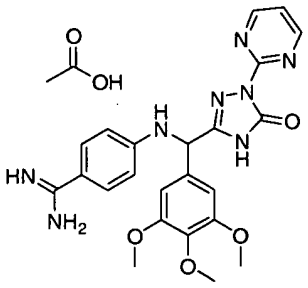
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (9a), exceto que 4-(t-butildimetilsilaniloxi)-3,5-dimetoxibenzaldeído [CAS Nº 106852-80-6] foi usado em lugar de 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,94 (s, 6H) 5,89 (s, 1H) 7,15 (s, 2H) 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

(86b) Acetato de 4-{[(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 266



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e iodeto de metila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o composto do título.

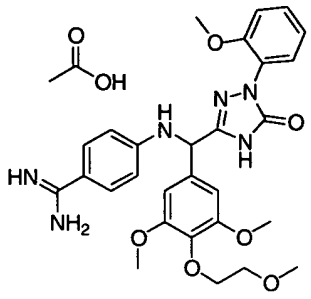
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,80 (s, 6H) 5,64 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90 (s, 2H) 7,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

Exemplo 87:

Acetato de 4-({[3,5-dimetóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-[1- (2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 267



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (86a)) e cloridrato de 2-metoxifenilhidrazina foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5- metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 2-hidrazinopirimidina, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,39 (s, 3H) 3,62-3,69 (m, 2H) 3,81 (s, 3H) 3,84 (s, 6H) 4,01- 4,09 (m, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,86 (s, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (ddd, J = 1,2, 7,6, 8,0 Hz, 1H) 7,15 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H) 7,44 (ddd, J = 2,0, 7,6, 8,4 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

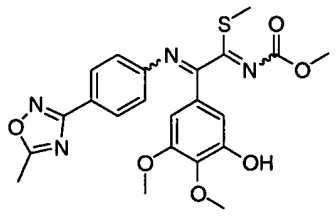
Espectro de massa (ESI)m/z: 549 $(M+H)^+$

Exemplo 88:

Trifluoroacetato de 4-{[(R) e (S)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina.

(88a) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 268



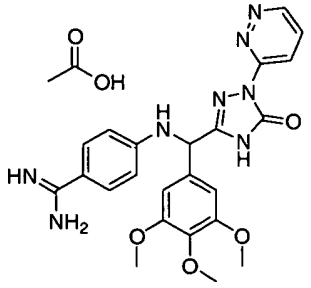
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4a)-(4c), exceto que 3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzaldeído foi usado em lugar de 3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído no Exemplo (4a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 5,82 (s, 1H) 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(88b) Acetato de 4-{[(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 269



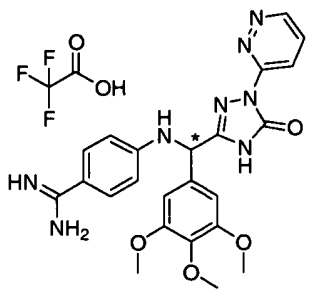
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, iodeto de metila e cloridrato de 3-hidrazinopiridazina foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., 1-bromo-2-metoxietano e 2-hidrazinopirimidina, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,83 (s, 6H) 5,65 (s, 1H) 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,91 (s, 2H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,78 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H) 8,51 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H) 9,04 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

(88c) 4-{[(R) e trifluoroacetato de (S)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 270



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (12b), exceto que acetato de 4-{[(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina foi usado em lugar de acetato de 4-{[(3-hidroximetil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

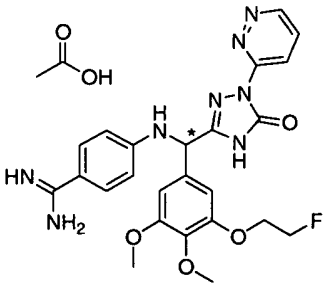
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,75 (s, 3H) 3,85 (s, 6H) 5,70 (s, 1H) 6,90 (s, 2H) 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H) 8,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 9,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos

Exemplo 89:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-(2-fluoroetóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 271



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 7, exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (88a)) e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,12-4,32 (m, 2H) 4,58-4,78 (m, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,75 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H) 8,56 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H) 9,00 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 6 minutos (Nome da Coluna: SU-

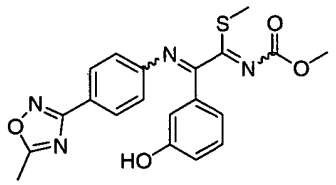
MICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

Exemplo 90:

Acetato de 4-{[(3-etoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(90a) Éster metílico de ácido {2-(3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 272



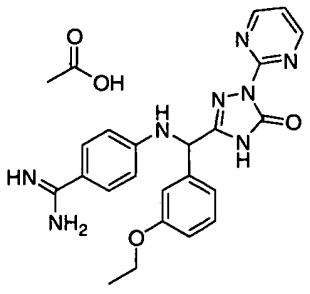
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4a)-(4c), exceto que 3-hidroxibenzaldeído foi usado em lugar de 3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído no Exemplo (4a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 5,61 (br.s, 1H) 6,96-7,05 (m, 1H) 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,28 (m, 3H) 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(90b) Acetato de 4-{[(3-etoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 273



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (6a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e bromoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e 1-bromo-2-metoxietano, para fornecer o

composto do título.

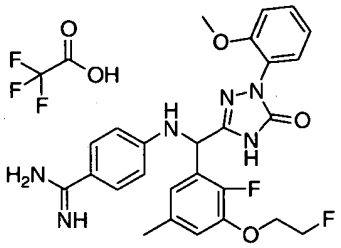
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 4,00 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,80-6,95 (m, 3H) 7,03-7,18 (m, 2H) 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 431 $(M+H)^+$

Exemplo 91:

Trifluoroacetato de 4-({[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metilfenil]- [1-(2- metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 274



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (14c), exceto que 1-flúor-2-iodoetano foi usado em lugar de iodometano, para fornecer o composto do título como um sólido branco.

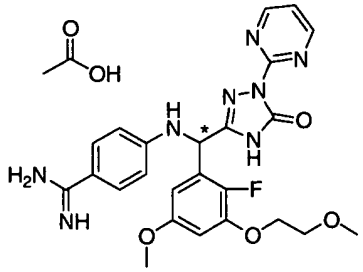
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,30 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,23-4,32 (m, 2H) 4,66-4,80 (m, 2H) 5,96 (s, 1H) 6,84-6,89 (m, 3H) 6,95 (dd, J = 1,6,7,6 Hz, 1H) 7,02 (dt, J = 1,2,7,6 Hz, 1H) 7,13 (dd, J = 1,2,8,4 Hz, 1H) 7,30 (dd, J = 1,6,7,6 Hz, 1H) 7,43 (ddd, J = 1,6,7,6,8,4 Hz, 1H) 7,62-7,65 (m, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 509 $(M+H)^+$

Exemplo 92:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 275



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 15, ex-

ceto que 1-bromo-2-metoxietano foi usado em lugar de 2-cloro- N,N-dimetilacetamida, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,42 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,74-3,76 (m, 2H) 4,15-4,17 (m, 2H) 5,92 (s, 1H) 6,60-6,62 (m, 1H) 6,65-6,67 (m, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

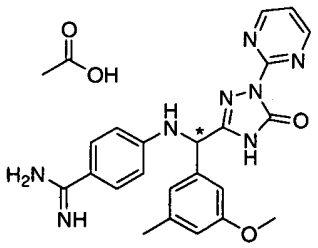
Espectro de massa (ESI)m/z: 509 $(M+H)^+$ (massa da mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos.

Exemplo 93:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-metóxi-5-metilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 276



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (43b)) e iodometano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (3e) e 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 5,57 (s, 1H) 6,69 (br.s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,92 (br.s, 1H) 6,95 (br.s, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

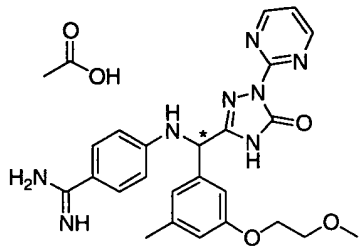
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 94:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-(2-metoxietóxi)-5-metilfenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-

il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 277



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (43b)) e 1-bromo-2-metoxietano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (3e) e 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

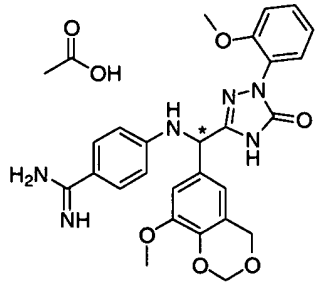
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,67 - 3,70 (m, 2H) 4,05-4,07 (m, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,70 (br.s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (br.s, 1H) 6,97 (br.s, 1H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 95:

Acetato de 4-({(R) e (S)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[1-(2- metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 278



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21k), exceto que cloridrato de (2-metoxifenil)hidrazina foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (21i), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,89 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,84 (s, 2H) 5,23 (s, 2H) 5,55 (s, 1H) 6,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,00-7,04 (m, 2H) 7,13 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H) 7,30 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H) 7,42 (m, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

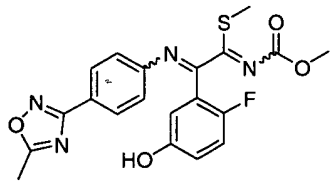
Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 5 ml / minuto).

Exemplo 96:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(5-etóxi-2-fluorofenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(96a) Éster metílico de ácido {2-[2-flúor-5-hidroxifenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 279



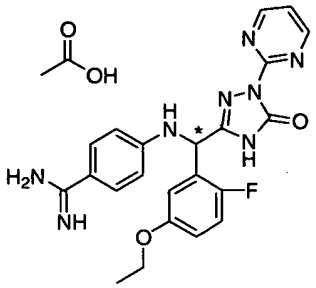
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4b)-(4c), exceto que 5-(t-butildimetilsilanilóxi)-2-fluorobenzaldeído [CAS Nº 113984-67-1] foi usado em lugar de 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (4b), para fornecer o composto do título (mistura isomérica) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:δ 2,31 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 6,75-6,83 (m, 1H) 6,96-7,00 (m, 1H) 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,3$_{2-7}$,35 (m, 1H) 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

δ 2,45 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 6,56-6,61 (m, 1H) 6,75-6,83 (m, 3H) 6,96-7,00 (m, 1H) 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

(96b) Acetato de 4-{[(R) e (S)-(5-etóxi-2-fluorofenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 280



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que éster metílico de ácido {2-[2-flúor-5-hidroxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (3e) e 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,90 (s, 3H) 3,90 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,90 (s, 1H) 6,79-6,85 (m, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (t, J = 9,2 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 3,2, 6,0 Hz, 1H) 7,26 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

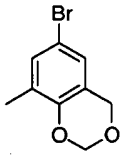
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 97:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(8-metil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(97a) 6-bromo-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina

Fórmula Química 281



A uma solução de 10 g de ácido 2-hidróxi-3-metilbenzóico em 200 ml de DMF foram adicionados 11,7 g de N-bromosucinimida em temperatura ambiente. Após a mistura reacional ser agitada durante 23 horas, água foi adicionada, e extração foi realizada duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado

sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto (14,7 g).

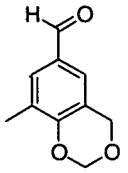
Uma porção de 5 g dos 14,7 g de produto bruto obtido foi dissolvida em 80 ml de THF, e a mistura foi resfriada e agitada em uma temperatura externa de 0°C. A esta solução foram adicionados 22 ml de complexo de borano-THF (1M, solução de THF) durante um período de 30 minutos. Após agitar a mistura reacional em temperatura ambiente durante 8 horas, ela foi novamente resfriada para uma temperatura externa de 0°C, e 4,2 ml de complexo de borano-sulfeto de metila (10 M, solução de sulfeto de metila) foram adicionados durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e 45 minutos, e em seguida 5 ml de água foram cuidadosamente adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após adicionar cloreto de amônio aquoso saturado à solução, ela foi concentrada sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um produto bruto (3,17 g). Uma porção de 1,5 g de 3,17 g do produto bruto obtido foi lentamente adicionada a uma solução de 830 mg de hidreto de sódio (60% de suspensão oleosa) em 50 ml de DMF que foi resfriada e agitada a uma temperatura externa de 0°C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, e em seguida 0,51 ml de clorobromometano e 210 mg de iodeto de sódio foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida em uma temperatura externa de 80°C, agitada durante a noite, e em seguida resfriada por ar. Após adicionar cuidadosamente água, extração foi realizada duas vezes com t-butil metil éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura saturada, e em seguida secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do

título (1,3 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,17 (s, 3H) 4,85 (s, 2H) 5,24 (s, 2H) 6,9$_{2-6}$,94 (m, 1H) 7,13-7,15 (m, 1H).

(97b) 8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído

Fórmula Química 282

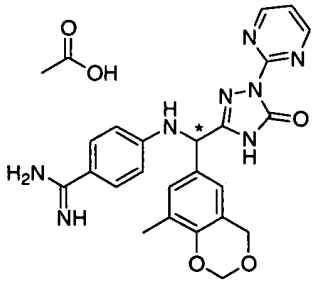


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (21c), exceto que 6-bromo-8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina foi usado em lugar de 6-bromo-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,26 (s, 3H) 4,94 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 7,37 (br.s, 1H) 7,57 (br.s, 1H) 9,83 (s, 1H)

(97c) Acetato de 4-{[(R) e (S)-(8-metil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 283



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21d)-(21k), exceto que 8-metil-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído foi usado em lugar de 8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído no Exemplo (21d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 4,80 (s, 2H) 5,21 (s, 2H) 5,53 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (br.s, 1H) 7,19 (br.s, 1H) 7,29 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

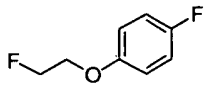
Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 98:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-3,5-bis-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(98a) 1-flúor-4-(2-fluoroetóxi)benzeno

Fórmula Química 284

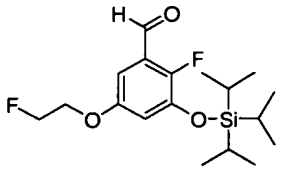


Após adicionar 7,34 g de carbonato de potássio e 8,31 g de 1-flúor-2-iodoetano a uma solução de 4,5 g de 4-fluorofenol em 50 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 27 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e extração foi realizada com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (4,6 g) como um líquido incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 4,13-4,22 (m, 2H) 4,67-4,81 (m, 2H) 6,84-6,90 (m, 2H) 6,95-7,01 (m, 2H)

(98b) 2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído

Fórmula Química 285

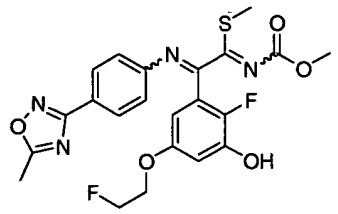


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3a)-(3b), exceto que 1-flúor-4-(2-fluoroetóxi)benzeno foi usado em lugar de 1-flúor-4-metoxibenzeno no Exemplo (3a), para fornecer o composto do título como um óleo incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,24-1,34 (m, 3H) 4,14 - 4,23 (m, 2H) 4,68-4,81 (m, 2H) 6,8$_{1-6}$,87 (m, 2H) 10,32 (s, 1H)

(98c) Éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-hidróxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 286



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3c)-(3d), exceto que 2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (3c), para fornecer o composto do título (mistura isomérica).

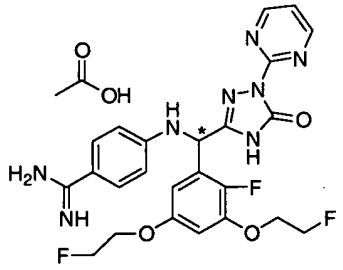
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 4,17-4,28 (m, 2H) 4,67-4,81 (m, 2H) 5,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 6,79 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H) 6,96 (dd, J = 3,2, 4,8 Hz, 1H) 7,08-7,13 (m, 2H) 8,01-8,05 (m, 2H)

δ 2,47 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,99-4,08 (m, 2H) 4,59-4,74 (m, 2H) 5,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H) 6,24 (dd, J = 3,2, 4,0 Hz, 1H) 6,58 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 6,8$_{1-6}$,85 (m, 2H) 7,88-7,92 (m, 2H)

(98d) Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-3,5-bis-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 287



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-hidróxi-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metóxi-fenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 4,06-4,32 (m, 4H) 4,55-4,80 (m, 4H) 5,93 (s, 1H) 6,67-6,72 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,25-7,30 (m, 1H)

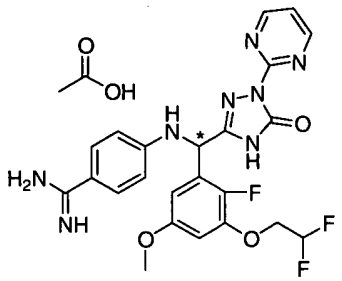
7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 99:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-(2,2-difluoroetóxi)-2-flúor-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 288



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que 1,1-difluoro-2-iodoetano foi usado em lugar de 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

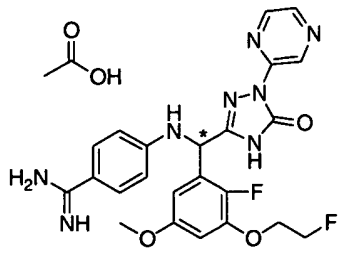
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 4,29 (dt, J = 4,0, 13,6 Hz, 2H) 5,96 (s, 1H) 6,18 (tt, J = 4,0, 54,8 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,72 (d, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 100:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirazin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 289



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3f)-(3h), exceto que 2-hidrazinopirazina [CAS Nº 54608-52-5] foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (3f), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

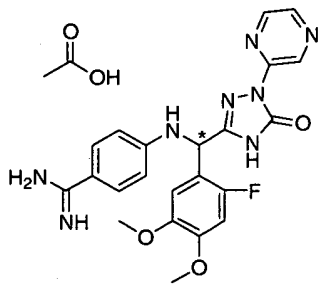
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,21-4,31 (m, 2H) 4,65-4,79 (m, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 8,45 (s, 1H) 9,44 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 25 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 5 ml / minuto)

Exemplo 101:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirazin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 290



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (119a)-(119b), exceto que 2-hidrazinopirazina [CAS Nº 54608-52-5] foi usado em lugar de cloridrato de 3-hidrazinopiridazina no Exemplo (119a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,90 (s, 1H) 6,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H) 8,46 (m, 1H) 9,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H)

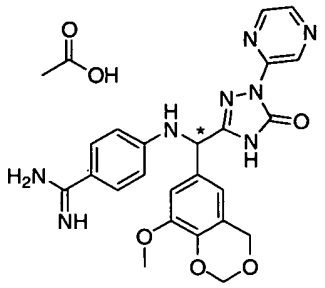
Tempo de retenção de HPLC: 27 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 5 ml / minuto)

Exemplo 102:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirazin-

2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 291



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21k), exceto que 2-hidrazinopirazina foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (21i), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

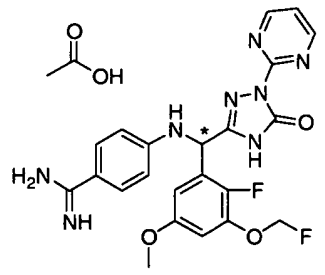
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,86 (s, 2H) 5,22 (s, 2H) 5,53 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,06 (s, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 8,47 (s, 1H) 9,45 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 16 min

Exemplo 103:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-3-fluorometóxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 292



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3h), exceto que éster fluorometílico de ácido tolueno-4-sulfônico [CAS Nº 114435-86-8] foi usado em lugar de 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 5,75 (d, J = 54,0 Hz, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,76 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H) 6,8$_{2-6}$,86 (m, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8

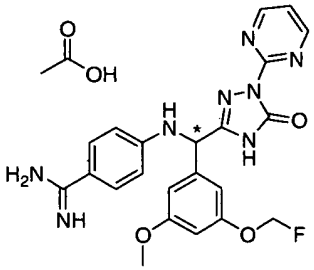
Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 14 min

Exemplo 104:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-fluorometóxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 293



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (6a)-(6b), exceto que éster fluorometílico de ácido tolueno-4-sulfônico foi usado em lugar de 1-bromo-2-metoxietano no Exemplo (6a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

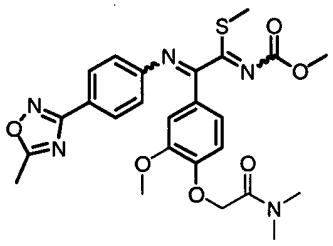
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 5,61 (s, 1H) 5,71 (d, J = 54,4 Hz, 2H) 6,59 (t, J = 2,4 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,89-6,90 (m, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo 105: Trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoil-fenilamino)-(4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzamida

(105a) Éster metílico de ácido {2-(4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 294

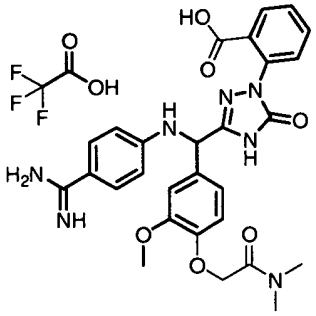


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (18e), exceto que 2-cloro-N,N-dimetilacetamida foi usado em lugar de iodoetano no

Exemplo (18e), para fornecer o composto do título.

(105b) trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoil-fenilamino)-(4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-metóxi-fenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 295

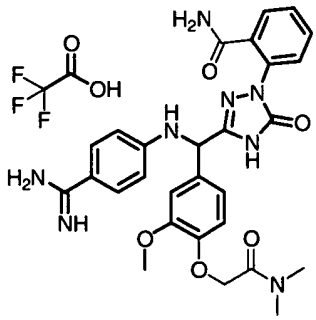


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (16b), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI)m/z: 560 $(M+H)^+$

(105c) trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoil-fenilamino)-(4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-metóxi-fenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il}benzamida

Fórmula Química 296



Após adicionar 20,4 mg de reagente BOP, 5,3 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 20,5 µl de N,N-diisopropiletilamina e 3,1 mg de cloreto de amônio a uma solução de 11,5 mg de trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoil-fenilamino)-(4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-metóxi-fenil)metil]-5-

oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzóico em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 4,3 mg do composto do título.

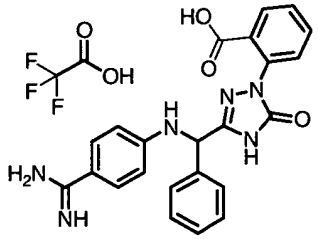
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,96 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 4,81 (s, 2H) 5,63 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,44-7,68 (m, 5H) 8,28 (br.s, 1H) 8,79 (br.s, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 559 $(M+H)^+$

Exemplo 106:

Trifluoroacetato de ácido 2-{3[(4-carbamimidoilfenilamino)-fenil-metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 297



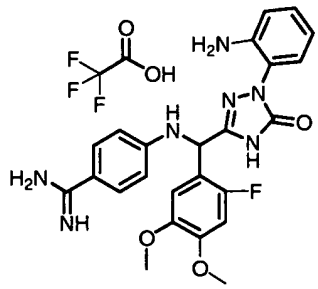
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1a)-(1 g), exceto que benzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 5,72 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,26-7,34 (m, 8H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,95 (d, J = 8,0,1,6 Hz, 1H).

Exemplo 107:

Trifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 298



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (135h)-(135i), exceto que ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico (Exemplo (1f)) foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico no Exemplo (135h), para fornecer 2-(2-aminofenil)-5-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que este composto foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,78 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,85-7,37 (m, 6H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

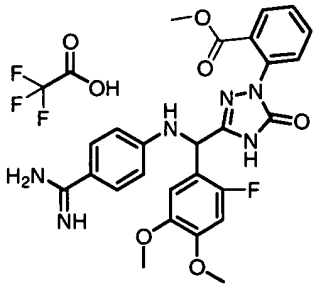
Espectro de massa (ESI)m/z: 478 $(M+H)^+$

Exemplo 108:

Acetato de éster metílico de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

(108a) trifluoroacetato de éster metílico de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 299



A uma solução de 150 mg de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico (Exemplo (1f)) em 4,5 ml de um solvente misto de THF:metanol = 2:1 foram adicionados 150 µl de trimetilsilildiazo-

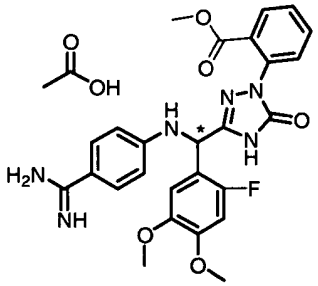
metano (2,0 M, solução de hexano) em um banho de gelo sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante 14 horas ao mesmo tempo que aumentando a temperatura para temperatura ambiente. Em seguida, 70 µl de trimetilsilildiazometano (2,0 M, solução de hexano) foram adicionados em um banho de gelo e a mistura foi agitada durante 90 minutos. Após adicionar 5 gotas de ácido acético, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. A uma solução do resíduo em 4,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 46 mg do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,76 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 5,99 (s, 1H) 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,93 (m, 1H) 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,5$_{2-7}$,70 (m, 3H) 7,90 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 521 $(M+H)^+$

(108b) Acetato de éster metílico de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 300



Uma CHIRALPAK™ AD (tamanho da coluna: 2 cmφ × 25 cm, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: 2-propanol/hexano=1/4, 0,1% de ácido trifluoroacético, Taxa de eluição: 9 ml / minuto) foi utilizada para resolução ótica de 12 mg de trifluoroacetato de éster metílico de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico (tempo de retenção para o primeiro enantiômero de eluição: 30 min, tempo de retenção

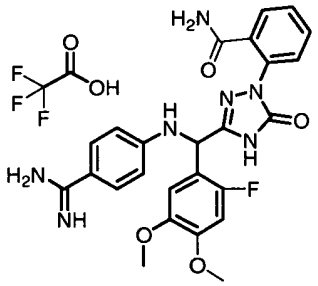
para o segundo enantiômero de eluição: 50 min). Trietilamina foi adicionada ao segundo enantiômero de eluição obtido e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o segundo enantiômero de eluição (4,7 mg) do composto do título.

Exemplo 109:

Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzamida.

(109a) trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzamida

Fórmula Química 301



Após adicionar 152 mg de reagente BOP, 39,5 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 153 µl de N,N-diisopropiletilamina e 23,5 mg de cloreto de amônio a uma solução de 80 mg de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico (Exemplo (1f)) em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila, e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. A uma solução do resíduo em 4,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 80 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 41 mg do composto do título.

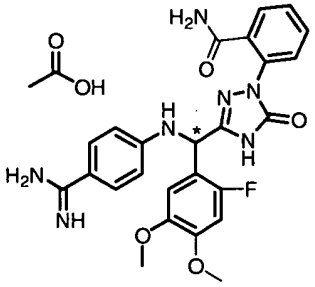
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,84 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 5,97 (s, 1H) 6,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,68 (d, J =

8,8 Hz, 2H) 7,47-7,70 (m, 4H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 506 $(M+H)^+$

(109b) Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzamida

Fórmula Química 302



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 58 mg de trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzamida, e o primeiro enantiômero de eluição (13,1 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

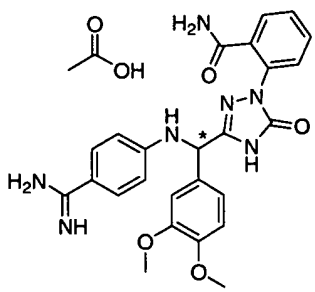
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,89 (s, 1H) 6,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,44-7,68 (m, 4H)

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto)

Exemplo 110:

Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzamida

Fórmula Química 303



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos

(109a)-(109b), exceto que ácido 2-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico (Exemplo (36f)) foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico no Exemplo (109a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

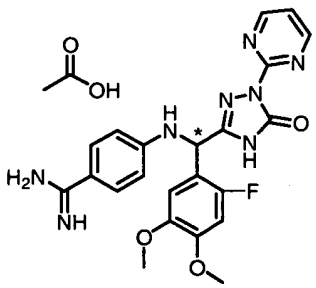
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,60 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,4,2,4 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,46-7,68 (m, 4H)

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto)

Exemplo 111:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 304



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17f)-(17g), exceto que éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (1f)) foi usado em lugar do éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (17f), para fornecer 5-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Uma porção de 40 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma CHIRALPAK™ AD-H (tamanho da coluna: 2 cmφ x 25 cm,

Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: 2-propanol/hexano=2/3, 0,1% de ácido trifluoroacético, Taxa de eluição: 9 ml / minuto) (tempo de retenção para o primeiro enantiômero de eluição: 19 min, tempo de retenção para o segundo enantiômero de eluição: 21 min). Trietilamina foi adicionada ao primeiro enantiômero de eluição obtido e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 2,4 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 20 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um isômero ótico (1,94 mg) do composto do título.

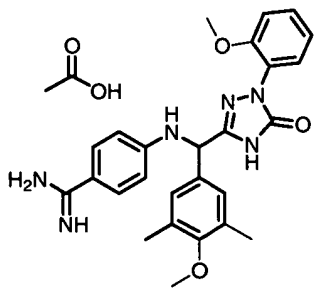
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,95 (s, 1H) 6,82-6,89 (m, 3H) 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,63 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 465 (M+H)

Exemplo 112:

Acetato de 4-({(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 305



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1a)-(1g), exceto que 3,5-dimetil-4-metoxibenzaldeído [CAS Nº 39250-90-3] foi usado em lugar de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), e cloridrato de 2-metoxifenilhidrazina foi usado em lugar de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico no Exemplo (1e).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 2,29 (s, 6H) 3,71 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,55 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,61 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H) 7,14

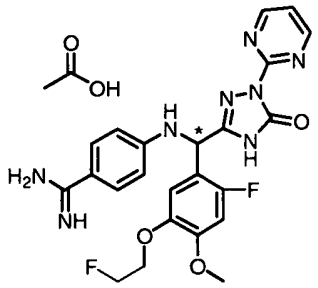
(dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H) 7,17 (s, 2H) 7,31 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H) 7,43 (ddd, J = 8,4, 7,6, 2,0 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

Exemplo 113:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 306



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17e)-(17g), exceto que éster metílico de ácido {2-(2-flúor-5-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}-carbâmico (Exemplo (120c)) e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (17e) e iodoetano no Exemplo (17e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,10 (dm, J = 28,8 Hz, 2H) 4,60 (dm, J = 47,6 Hz, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

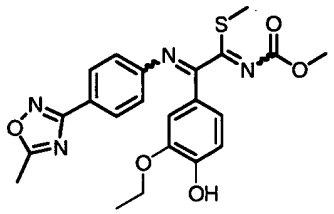
Espectro de massa (ESI)m/z: 497 $(M+H)^+$

Exemplo 114:

Trifluoroacetato de 4-{[(4-cianometóxi-3-etoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(114a) Éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-etoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

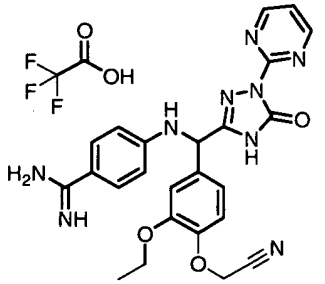
Fórmula Química 307



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (18a)-(18d), exceto que 4-t-butildimetilsilanilóxi-3-etoxibenzaldeído [CAS Nº 581800-64-8] foi usado em lugar de 4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxibenzaldeído no Exemplo (18a), para fornecer o composto do título.

(114b) Trifluoroacetato de 4-{[(4-cianometóxi-3-etoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 308



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (16a)-(16b), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-etoxifenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (16a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 4,96 (s, 2H) 5,71 (s, 1H) 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,13 (br.s, 2H) 7,24 (br.s, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

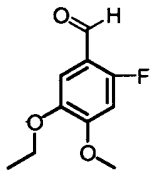
Espectro de massa (ESI)m/z: 486 $(M+H)^+$

Exemplo 115:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(115a) 5-etóxi-2-flúor-4-metoxibenzaldeído.

Fórmula Química 309

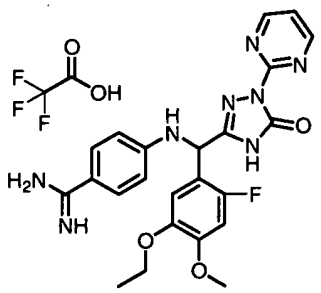


A uma solução de 2,62 ml de morfolina em 50 ml de THF foram adicionados 11,2 ml de n-butil lítio (2,71 M, solução de hexano) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a -40°C durante 30 minutos. A esta solução foi adicionada gota a gota uma solução de 6,5 g de 2-bromo-5-etóxi-4-metoxibenzaldeído [CAS Nº 56517 - 30-7] em 40 ml de THF a -78°C, e a mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora. Após novamente adicionar 14,8 ml de n-butil lítio (2,71 M, solução de hexano) a -78°C, a mistura foi agitada a -78°C durante 40 minutos, e em seguida uma solução de 15,8 g de N-fluorobenzenosulfonamida em 40 ml de THF foi adicionada gota a gota a -78°C e a mistura foi agitada durante a noite ao mesmo tempo que aumentando a temperatura para temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,33 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 6,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 10,29 (s, 1H)

(115b) trifluoroacetato de 4-{[(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 310



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1a)-

(1d), exceto que 5-etóxi-2-flúor-4-metoxibenzaldeído foi usado em lugar do 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), para fornecer éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfanil-etilideno}carbâmico. .

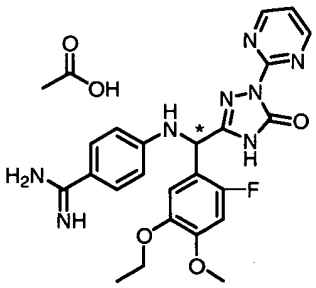
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (16b), exceto que este composto foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (16b), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 479 $(M+H)^+$

(115c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 311



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 12 mg de acetato de 4-{[(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (5,1 mg) do composto do título foi obtido.

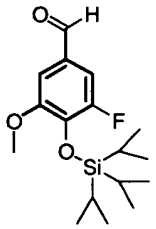
Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 116:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(116a) 3-flúor-5-metóxi-4-triisopropilsilanilóxi-benzaldeído.

Fórmula Química 312

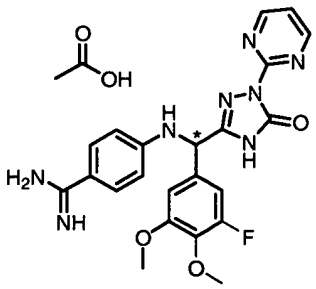


Após adicionar 0,52 g de imidazol e 1,49 ml de clorotriisopropilsilano a uma solução de 1,0 g de 3-flúor-5-metóxi-4-hidroxibenzaldeído [CAS Nº 79418-78-3] em 15 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico diluído e salmoura saturada, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,67 g) como um óleo incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,09 (d, J = 7,6 Hz, 18H) 1,30 (m, 3H) 3,89 (s, 3H) 7,21-7,25 (m, 2H) 9,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(116b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 313



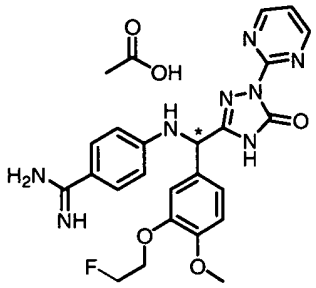
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (18a)-(18h), exceto que 3-flúor-5-metóxi-4-triisopropilsilaniloxibenzaldeído e iodometano foram utilizados em lugar de respectivamente 4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxibenzaldeído no Exemplo (18a) e iodoetano no Exemplo (18e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo 117:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-(2-fluoroetóxi)-4-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 314



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (16a)-(16c), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (17d)) e 1-flúor-2-iodoetano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (16a) e iodoetano no Exemplo (16a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 4,13 (m, 2H) 4,59 (m, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,02 (dd, J = 8,4,2,0 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,26 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H) (mistura racêmica, dados de trifluoroacetato)

Espectro de massa (ESI)m/z: 479 $(M+H)^+$ (dados para mistura racêmica)

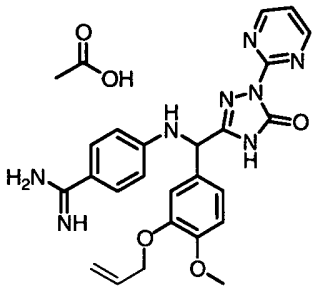
Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 118:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-alilóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(118a) Acetato de 4-{[(3-alilóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 315



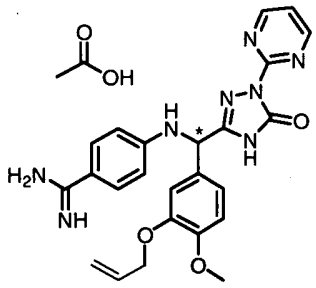
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17e)-(17g), exceto que brometo de alila foi usado em lugar de iodoetano no Exemplo (17e), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H) 5,17 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H) 5,33 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H) 5,62 (s, 1H) 6,00 (m, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

(118b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-alilóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 316



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 11,0 mg de acetato de 4-{[(3-alilóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (3,9 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

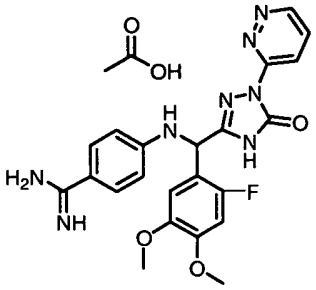
Exemplo 119:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin- 3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(119a) Acetato de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin- 3-il-4,5-

diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 317



A uma solução de 98 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (1d)) em 3 ml de DMF foram adicionados 30,5 mg de cloridrato de 3-hidrazinopiridazina [CAS Nº 117043-87-5] e 29 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 44 µl de ácido acético e 65 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 5-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-piridazin-3-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (60 mg).

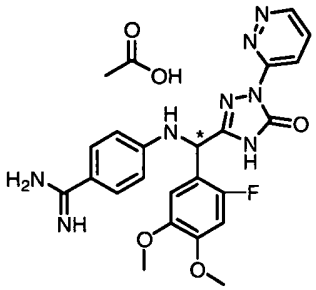
A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 80 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 55°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 39 mg do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,97 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,84-6,90 (m, 3H) 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz,2H) 7,80 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H) 8,45 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H) 9,06 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 465 $(M+H)^+$

(119b) Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 318



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 39 mg de acetato de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (13,1 mg) do composto do título foi obtido.

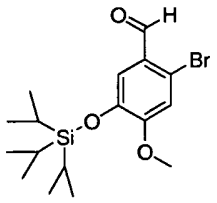
Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 120:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-alilóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(120a) 2-bromo-4-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído

Fórmula Química 319



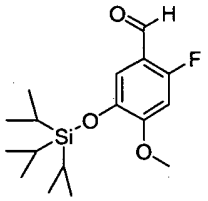
Após adicionar 10,9 g de carbonato de hidrogênio de sódio e 2,32 ml de bromo a uma solução de 10 g de 4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído [CAS Nº 179260-96-6] em 200 ml de clorofórmio a 0°C, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Sulfeto de sódio aquoso saturado foi em seguida adicionada à mistura reacional, e extração foi realizada com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (11,7 g) como um

óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,22-1,27 (m, 3H) 3,88 (s, 3H) 7,01 (s, 1H) 7,40 (s, 1H) 10,13 (s, 1H)

(120b) 2-flúor-4-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído

Fórmula Química 320

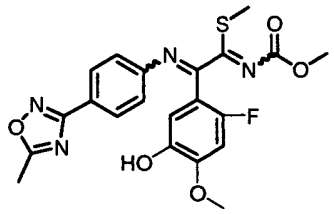


A uma solução de 2,01 ml de morfolina em 50 ml de THF foram adicionados 8,69 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a -40°C durante 30 minutos. Uma solução de 2-bromo-4-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído em 15 ml de THF foi em seguida adicionada gota a gota a -78°C, e a mistura foi novamente agitada a -78°C durante 40 minutos. Após novamente adicionar 11,1 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -78°C, a mistura foi agitada a -78°C durante 40 minutos, e em seguida uma solução de 10,6 g de N-fluorobenzenosulfonamida em 40 ml de THF foi adicionada gota a gota a -78°C e a mistura reacional foi agitada durante a noite ao mesmo tempo que aumentando a temperatura para temperatura ambiente. Ácido clorídrico diluído foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (2,96 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 18H) 1,22-1,27 (m, 3H) 3,87 (s, 3H) 6,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 10,16 (s, 1H)

(120c) Éster metílico de ácido {2-(2-flúor-5-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

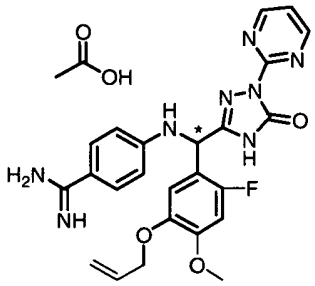
Fórmula Química 321



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17a)-(17d), exceto que 2-flúor-4-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído foi usado em lugar do 4-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (17a), para fornecer o composto do título.

(120d) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-alilóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 322



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (17e)-(17g), exceto que éster metílico de ácido {2-(2-flúor-5-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e brometo de alila foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (17e) e iodoetano no Exemplo (17e), para fornecer acetato de 4-{[(3-alilóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 5,11 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H) 5,27 (dd, J = 17,6, 1,6 Hz, 1H) 5,92 (s, 1H) 5,95 (m, 1H) 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Uma porção de 84 mg deste composto foi oticamente resolvida

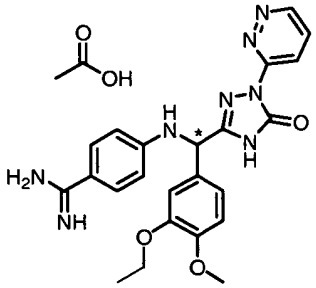
utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (31,4 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 121:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-etóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 323



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (119a)-(119b) exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (17e)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (119a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

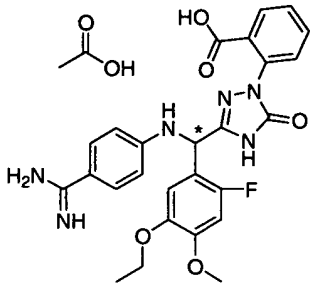
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 4,01 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,76 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,45 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica)

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$ (dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 122: Acetato de ácido (R) e (S)-2-{3[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 324



Após adicionar 16 mg de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 25 µl de trietilamina a uma solução de 85 mg de éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfanil-etilideno}carbâmico (veja Exemplo (115b)) em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada a 90°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1. Após adicionar 35 µl de ácido acético e 55 mg de cianotriboridrato de sódio à mistura reacional, ela foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer ácido 2-(3-{(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico (30 mg).

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 30 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 6,0 mg de trifluoroacetato de ácido 2-{3[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-2-flúor-4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,84 (s, 3H) 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,85 (d, J = 12 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,46-7,74 (m, 3H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,97 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 521 $(M+H)^+$

6 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando

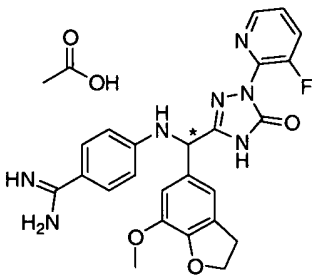
uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,9 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 123:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 325



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (30d), exceto que éster metílico de ácido {2-(7-metóxi-2,3-diidro-benzofuran-5-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (31a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o primeiro e-nantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,20 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 3,83 (s, 3H) 4,57 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 5,55 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 2H) 7,49-7,54 (m, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,80 (t, J = 10,0 Hz, 1H) 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

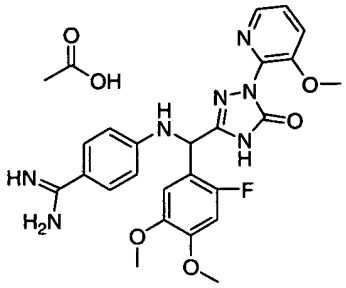
Espectro de massa (ESI)m/z: 494 $(M+H)^+$ (dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 9 min

Exemplo 124:

Acetato de 4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(3-metoxipiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 326



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1e)-(1g), exceto que (3-metoxipiridin-2-il)hidrazina foi usado em lugar de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico no Exemplo (1e), para fornecer o composto do título.

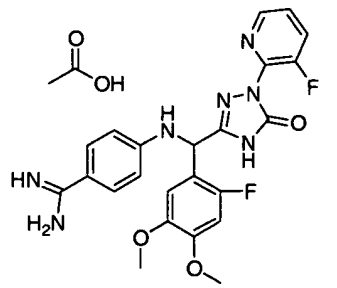
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,96 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,53 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,68 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 8,10 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 494 $(M+H)^+$

Exemplo 125:

Acetato de 4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 327



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1e)-(1g), exceto que (3-fluoropiridin-2-il)hidrazina foi usado em lugar de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico no Exemplo (1e), para fornecer o composto do título.

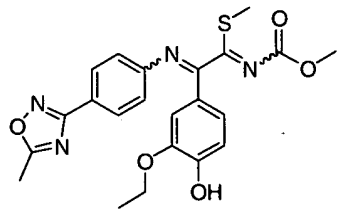
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,93 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,51-7,56 (m, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,82 (ddd, J = 1,2, 8,4, 10,8 Hz, 1H) 8,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 482 $(M+H)^+$

Exemplo 126: acetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(3-metoxipiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etoxifenóxi)-N-metil-acetamida

(126a) Éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

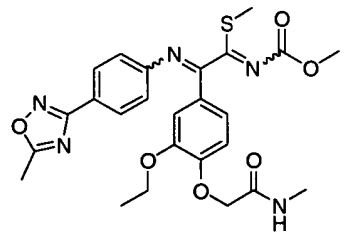
Fórmula Química 328



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (18a)-(18d), exceto que 4-t-butildimetilsilanilóxi-3-etoxibenzaldeído [CAS Nº 581800-64-8] foi usado em lugar de 4-t-butildimetilsilanilóxi-3-metoxibenzaldeído no Exemplo (18a), para fornecer o composto do título.

(126b) Éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metilcarbamoilmetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 329



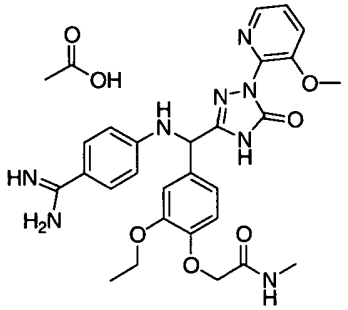
Após adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 78 mg de 2-bromo-N-metil-acetamida a uma solução de 154 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 1 ml de acetona, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com 0,5N de ácido clorídrico e salmoura saturada naquela ordem. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (161 mg) como um

sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 526 $(M+H)^+$

(126c) Acetato de 2-(4-{(4-carbamimidoil-fenilamino)-[1-(3-metóxi-piridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etóxi-fenóxi)-N-metil-acetamida

Fórmula Química 330



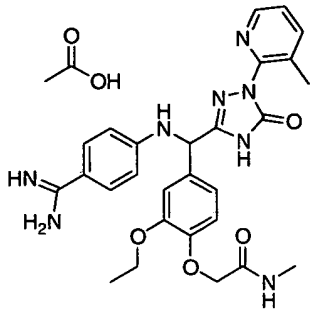
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21j), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metilcarbamoilmetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e (3-metóxi-piridin-2-il)hidrazina foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. no Exemplo (21i) e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (21i), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,96 (s, 3H) 2,81 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 4,08-4,15 (m, 2H) 4,50 (s, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,53 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,68 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H) 8,10 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 547 $(M+H)^+$

Exemplo 127: acetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(3-metilpiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etoxifenóxi)-N-metilacetamida

Fórmula Química 331



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21j), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metilcarbamoilmetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (126a)) e (3-metilpiridin-2-il)hidrazina foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (21i) e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (21i), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,98 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 2,81 (s, 3H) 4,08-4,14 (m, 2H) 4,50 (s, 2H) 5,69 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,41-7,47 (m, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 8,38 (br.s, 1H)

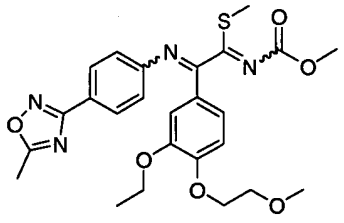
Espectro de massa (ESI)m/z: 531 $(M+H)^+$

Exemplo 128:

Acetato de 4-({[3-etóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-[1-(3-metilpiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

(128a) Éster metílico de ácido {2-[3-etóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 332



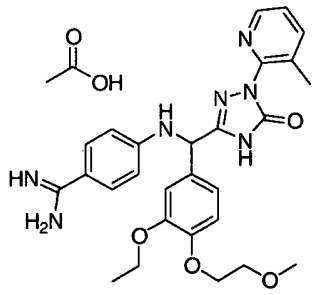
Após adicionar 200 mg de carbonato de potássio, 10 mg de iodeto de tetrabutilamônio e 200 mg de 1-bromo-2-metoxietano a uma solução de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-

[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo 126a) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com 0,5 N de ácido clorídrico e salmoura saturada naquela ordem. A camada orgânica foi seca da sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (193 mg) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 513 $(M+H)^+$

(128b) Acetato de 4-({[3-etóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-[1-(3-metil-piridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 333



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21j), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e (3-metilpiridin-2-il)hidrazina foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (21i) e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (21i), para fornecer o composto do título.

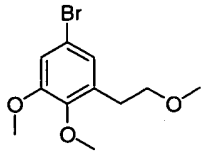
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,26 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,71-3,77 (m, 2H) 4,06-4,11 (m, 2H) 4,12-4,14 (m, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,06 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,42 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 518 $(M+H)^+$

Exemplo 129: Acetato de (R) e (S)-4-({[3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)-fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(129a) 5-bromo-1,2-dimetóxi-3-(2-metoxietil)benzeno

Fórmula Química 334



Após dissolver 3 g de 2-alil-4-bromo-6-metóxi-fenol [CAS Nº 352019-92-2] em 10 ml de DMF, 1,3 g de imidazol e 2 g de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer (2-alil-4-bromo-6-metoxifenóxi)triisopropilsilano.

Gás de ozônio foi soprado em uma solução deste composto em 140 ml de um solvente misto de diclorometano:metanol = 1:1 durante 40 minutos a -78°C. Após soprar gás de oxigênio durante 5 minutos para remover o ozônio dissolvido, 2 g de boroidreto de sódio foram adicionados. Após agitar a mistura em temperatura ambiente durante 2 horas, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(5-bromo-3-metóxi-2-triisopropilsilaniloxifenil)etanol (3,808 g) como um óleo.

Após dissolver 2,2 g deste composto em 20 ml de THF, 7 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-

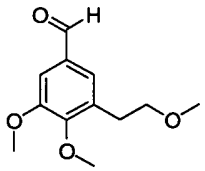
heptano) para fornecer 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-6-metoxifenol como um óleo.

A uma solução deste composto em 30 ml de t-butil metil éter foram adicionados 20 ml de 40% de hidróxido de sódio aquoso, 200 mg de iodeto de tetrabutilamônio e 5 ml de iodometano, e a mistura foi agitada a 50°C durante 5 horas e em temperatura ambiente durante 48 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e extração foi realizada com t-butil metil éter. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (493 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2H) 3,35 (s, 3H) 3,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H) 3,79 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

(129b) 3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)benzaldeído

Fórmula Química 335



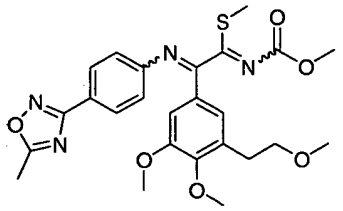
A uma solução de 1,3 g de 5-bromo-1,2-dimetóxi-3-(2-metóxietil)benzeno em 20 ml de THF foram adicionados gota a gota 2 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -70°C durante 30 minutos, 0,7 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a temperatura foi elevada de -70°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (806 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,61 (t, J

= 6,8 Hz, 2H) 3,91 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H)

(129c) Éster metílico de ácido {2-[3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

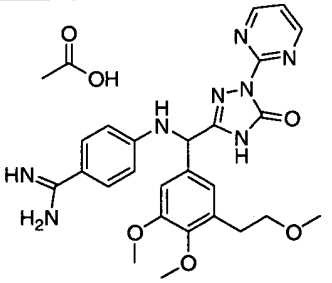
Fórmula Química 336



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21d)-(21h), exceto que 3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)benzaldeído foi usado em lugar de 8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído no Exemplo (21d), para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI)m/z: 513 $(M+H)^+$

(129d) Acetato de 4-({[3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.



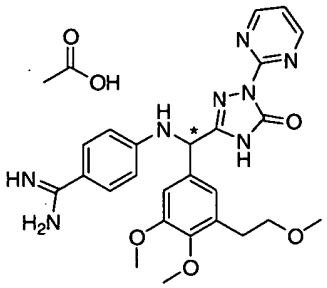
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21j), exceto que éster metílico de ácido {2-[3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (21i), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 1,73 (s, 3H) 2,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,18 (s, 3H) 3,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 5,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,97 (s, 1H) 7,08 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 505 $(M+H)^+$

(129e) Acetato de (R) e (S)-4-({[3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)-fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 337



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 63 mg de acetato de 4-({[3,4-dimetóxi-5-(metoxietil)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (26,7 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,28 (s, 3H) 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,78 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,09 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

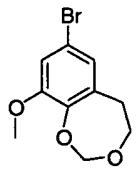
Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos

Exemplo 130:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-metóxi-8,9-diidro-5,7-dioxa-benzociclohepten-2-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(130a) 2-bromo-4-metóxi-8,9-diidro-5,7-dioxabenzociclohepteno

Fórmula Química 338



Após dissolver 3 g de 2-alil-4-bromo-6-metoxifenol em 10 ml de DMF, 1,3 g de imidazol e 2 g de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato

de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer (2-alil-4-bromo-6-metoxifenóxi)triisopropilsilano.

Gás de ozônio foi soprado em uma solução deste composto em 140 ml de um solvente misto de diclorometano:metanol = 1:1 durante 40 minutos a -78°C. Após soprar gás de oxigênio durante 5 minutos para remover o ozônio dissolvido, 2 g de boroidreto de sódio foram adicionados. Após agitar a mistura em temperatura ambiente durante 2 horas, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(5-bromo-3-metóxi-2-triisopropilsilaniloxifenil)etanol (3,808 g) como um óleo.

Após dissolver 1,6 g deste composto em 10 ml de THF, 5 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-6-metoxifenol como um óleo.

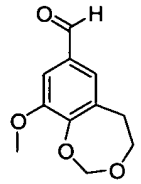
A uma solução de 898 mg de 4-bromo-2-(2-hidroxietil)-6-metoxifenol em 10 ml de DMF foi adicionado 1 g de bistrimetilsililamida de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após adicionar 1 ml de bromoclorometano à mistura reacional, ela foi agitada a 80°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de

etila-heptano) para fornecer o composto do título (420 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,96-2,99 (m, 2H) 3,78-3,82 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 5,04 (s, 2H) 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

(130b) 4-metóxi-8,9-diidro-5,7-dioxabenzociclohepteno-2-carbaldeído

Fórmula Química 339

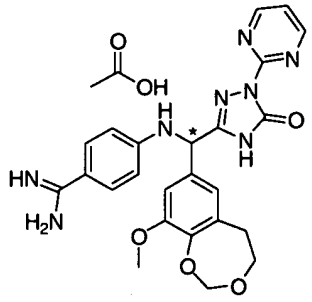


A uma solução de 420 mg de 2-bromo-4-metóxi-8,9-diidro-5,7-dioxa-benzociclohepteno em 10 ml de THF foi adicionado gota a gota 0,7 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar a -70°C durante 10 minutos, 0,5 ml de N-formilmorfolina foi adicionado e a temperatura foi elevada de -70°C para 0°C durante um período de 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (235 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,11 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 3,87 - 3,89 (m, 2H) 3,92 (s, 3H) 5,12 (s, 2H) 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 9,86 (s, 1H)

(130c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-metóxi-8,9-diidro-5,7-dioxa-benzociclohepten-2-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 340



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21d)-

(21k), exceto que 4-metóxi-8,9-diidro-5,7-dioxa-benzociclohepteno-2-carbaldeído foi usado em lugar de 8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldeído no Exemplo (21d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,97 (t, J = 4,0 Hz, 2H) 3,77 (dd, J = 3,6, 6,0 Hz, 2H) 3,81 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 5,59 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

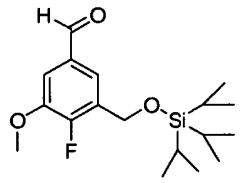
Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 131:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-cianometil-4-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(131a) 4-flúor-3-metóxi-5-triisopropilsilaniloximetilbenzaldeído

Fórmula Química 341



Após dissolver 9,17 g de (4-flúor-3-metoxifenil)metanol [CAS Nº 128495-45-4] em 100 ml de DMF, 5 g de imidazol e 17 g de t-butil-clorodifenilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer t-butil-(4-flúor-3-metoxibenzilóxi)difenilsilano como um óleo.

A uma solução de 20,4 g deste composto e 9,4 g de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina em 60 ml de THF foram adicionados gota a gota 20 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 15 minutos, 6,5 ml de N-formilmorfolina foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura

ambiente durante 20 minutos. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 5-(t-butil-difenilsilaniloximetil)-2-flúor-3-metóxi-benzaldeído como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,10 (s, 9H) 3,86 (s, 3H) 4,75 (s, 2H) 7,23-7,27 (m, 2H) 7,35-7,45 (m, 6H) 7,64-7,66 (m, 4H) 10,33 (s, 1H)

A uma solução deste composto em 150 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 foram adicionados 2 g de boroidreto de sódio ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer [5-(t-butil-difenilsilaniloximetil)-2-flúor-3-metoxifenil]metanol (18,7 g) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,10 (s, 9H) 3,21 (s, 1H) 3,84 (s, 3H) 4,71 (s, 4H) 6,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,35-7,44 (m, 6H) 7,65-7,68 (m, 4H)

Este composto foi dissolvido em 10 ml de DMF, e em seguida 1 g de imidazol e 1 g de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

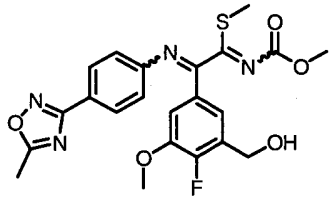
Após dissolver o resíduo em 200 ml de THF, 7,1 ml de hidróxido de tetrabutilamônio (40%, solução aquosa) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Extração foi realizada com t-butil metil éter. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magné-

sio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer (4-flúor-3-metóxi-5-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metanol (2,435 g) como um óleo.

Após dissolver este composto em 30 ml de diclorometano, foram adicionados 2 g de MS3A, 1,3 g de N-metilmorfolina-N-óxido e 130 mg de perrutenato de tetrabutilamônio naquela ordem e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (2,103 g).

(131b) Éster metílico de ácido {2-(4-flúor-3-hidroximetil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 342

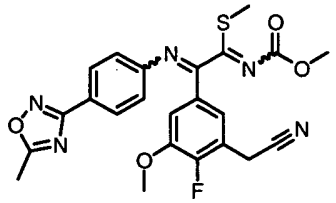


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (22b), exceto que 4-flúor-3-metóxi-5-triisopropilsilaniloximetilbenzaldeído foi usado em lugar de 3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloximetilbenzaldeído, para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

(131c) Éster metílico de ácido {2-(4-flúor-3-cianometil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 343



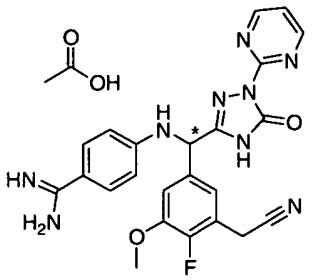
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (26a), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-flúor-3-hidroximetil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetóxi-5-

hidroximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI)m/z: 482 $(M+H)^+$

(131d) Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-cianometil-4-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 344



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i)-(21k), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-flúor-3-cianometil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (21i), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

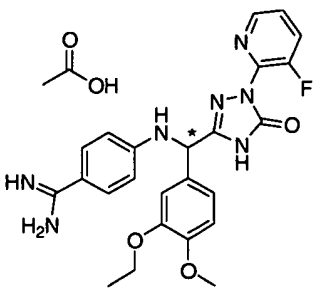
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,88 (m, 5H) 5,62 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,19 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo 132:

Acetato de (R) e (S)-4-({(3-etóxi-4-metoxifenil)-[1-(3-flúor-piridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino}benzamidina

Fórmula Química 345



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (30d),

exceto que éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (17e)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

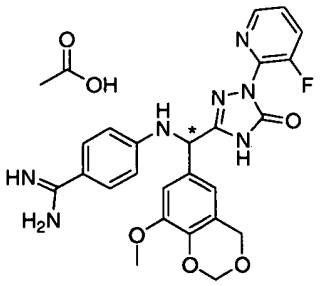
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,53 (quint, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,82 (dt, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 8 min

Exemplo 133:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 346



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (30d), exceto que éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (21h)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o primeiro e-nantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,88 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,85 (m, 2H) 5,23 (s, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,50-7,55 (m, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,81 (dt, J = 1,2, 8,4

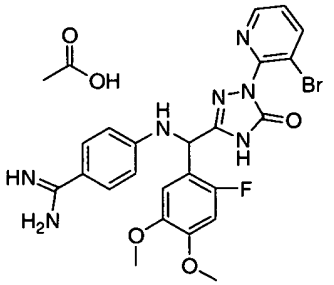
Hz, 1H) 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 8 min

Exemplo 134:

Acetato de 4-({[1-(3-bromopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 347



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1e)-(1 g), exceto que (3-bromopiridin-2-il)hidrazina foi usado em lugar de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico no Exemplo (1e), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,91 (s, 1H) 6,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,43 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,23 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H) 8,52 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H)

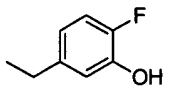
Espectro de massa (ESI)m/z: 542 $(M+H)^+$

Exemplo 135:

Trifluoroacetato de éster metílico de ácido (2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il}fenil)carbâmico

(135a) 5-etil-2-fluorofenol

Fórmula Química 348



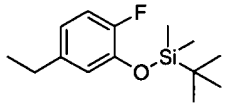
Uma solução de 15,5 g de 4-etilfluorobenzeno e 14,6 g de N,N,N'N'-tetrametiletilenodiamina em 500 ml de THF foi resfriada para -75°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida 126 ml de s-butil lítio (0,99M, solução de cicloexano) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. Após em seguida adicionar 28 ml de borato de trimetila, a mistura

reacional foi aquecida para temperatura ambiente e 14,4 ml de ácido acético foram adicionados. Após agitar durante 30 minutos, a mistura reacional foi resfriada para 0°C, e em seguida 28,4 ml de 30% de peróxido de hidrogênio aquoso foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida, 500 ml de sulfeto de sódio aquoso saturado foram adicionados à mistura reacional e extração foi realizada com 1 litro de éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com 500 ml de água e 500 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem e secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à destilação para fornecer o composto do título (16,35 g) como um líquido incolor (ponto de ebulição: 76-80°C, 17 mmHg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,30 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,57 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 6,65 (ddd, J = 8,5, 4,7, 2,1 Hz, 1H) 6,83 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H) 6,95 (dd, J = 10,6, 8,5 Hz, 1H)

(135b) t-butil-(5-etil-2-fluorofenóxi)dimetilsilano

Fórmula Química 349

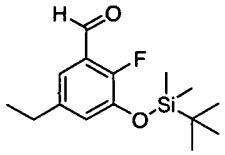


Após adicionar 9,16 g de imidazol e 19,4 g de t-butildimetilclorosilano a uma solução de 16,4 g de 5-etil-2-fluorofenol em 40 ml de DMF, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Após em seguida adicionar 500 ml de éter dietílico e 500 ml de água à mistura reacional, a camada orgânica foi lavada duas vezes com 100 ml de água e uma vez com 100 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à destilação para fornecer o composto do título (25,38 g) como um líquido incolor (ponto de ebulição: 133-135°C, 20 mmHg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,19 (s, 6H) 1,01 (s, 9H) 1,38 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,55 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 6,67 (ddd, J = 8,3, 4,3, 2,2 Hz, 1H) 6,72 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H) 6,94 (dd, J = 10,8, 8,3 Hz, 1H)

(135c) 3-(t-butildimetilsilanilóxi)-5-etil-2-fluorobenzaldeído

Fórmula Química 350

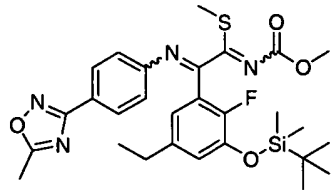


Uma solução de 12,7 g de t-butil-(5-etil-2-fluorofenóxi)dimetilsilano e 7,5 g de N,N,N'N'-tetrametiletilenodiamina em 250 ml de THF foi resfriada para -75°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida 55,6 ml de s-butil lítio (0,99 M, solução de cicloexano) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. Após adicionar 7,74 ml de DMF e agitar a -75°C durante 1 hora, a temperatura foi deixada elevar-se para temperatura ambiente. Em seguida, 500 ml de éter dietílico e 500 ml de um cloreto de amônio aquoso a 5% foram adicionados à mistura reacional, a camada orgânica foi lavada duas vezes com 500 ml de água e uma vez com 500 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem, e a camada aquosa foi extraída com 100 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (12,6 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,24 (s, 6H) 1,01 (s, 9H) 1,24 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,60 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 6,99 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H) 7,25 (dd, J = 4,8, 2,2 Hz, 1H) 10,30 (s, 1H)

(135d) Éster metílico de ácido {2-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 351



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1a)-(1d), exceto que 3-(t-butildimetilsilanilóxi)-5-etil-2-fluorobenzaldeído foi usado

em lugar de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), para fornecer o composto do título (0,76 g) como um óleo amarelo-claro.

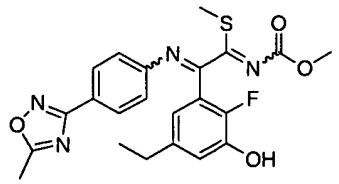
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 0,20 (s, 6H) 0,98 (s, 9H) 1,10 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,49 (s, 3H) 2,50 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,64 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 6,55 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

δ 0,19 (s, 6H) 0,97 (s, 9H) 1,10 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,36 (s, 3H) 2,50 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,68 (s, 3H) 3,57 (s, 3H) 6,43 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

(135e) Éster metílico de ácido {2-(5-etil-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 352



A uma solução de 0,76 g de éster metílico de ácido {2-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 30 ml de THF foram adicionados 1,6 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e em seguida 200 ml de acetato de etila e 100 ml de água foram adicionados. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 100 ml de água e uma vez com 100 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem e secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (0,41 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

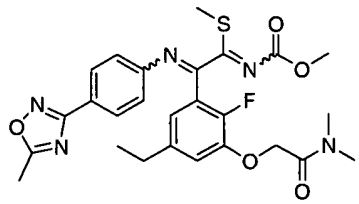
δ 1,26 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,46 (s, 3H) 2,48 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,63 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 6,48 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,1, 2,1

Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

δ 1,24 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,65 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,66 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 7,02 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,16 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

(135f) Éster metílico de ácido {2-(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 353



Após adicionar 0,163 g de carbonato de potássio e 0,14 ml de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida a uma solução de 0,41 g de éster metílico de ácido {2-(5-etil-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. em 15 ml de DMF, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 60 horas, e em seguida 200 ml de acetato de etila e 100 ml de água foram adicionados. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 100 ml de água e uma vez com 100 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem, e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (0,41 g) como um sólido amarelo-claro.

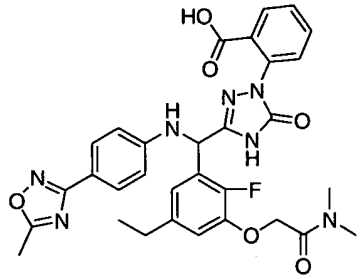
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 1,26 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,46 (s, 3H) 2,48 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,63 (s, 3H) 2,91 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 4,64 (s, 2H) 6,57 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 6,87 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

δ 1,24 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,65 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,67 (s, 3H) 2,99 (s, 3H) 3,12 (s, 3H) 3,56 (s, 3H) 4,78 (s, 2H) 7,07 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,33 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

(135g) ácido 2-(3-{(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico

Fórmula Química 354

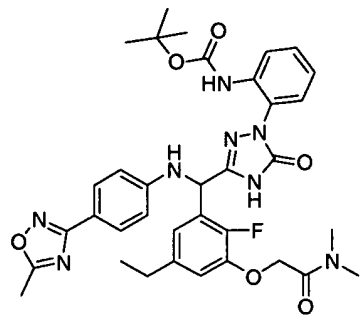


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2f), exceto que 0,409 g de éster metílico de ácido {2-(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e 0,160 g de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico e (1-oxipiridin-2-il)hidrazina, para fornecer o composto do título (0,280 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 2,59 (s, 3H) 2,95 (s, 3H) 3,07 (s, 3H) 4,89 (s, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,89 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H) 6,98 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H) 7,48 (td, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H) 7,49 (ddd, J = 7,6, 1,5, 0,8 Hz, 1H) 7,63 (ddd, J = 7,6, 7,3, 1,8 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,95 (ddd, J = 7,3, 1,8, 0,8 Hz, 1H).

(135h) Éster t-butílico de ácido [2-(3-{(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)fenil]carbâmico.

Fórmula Química 355

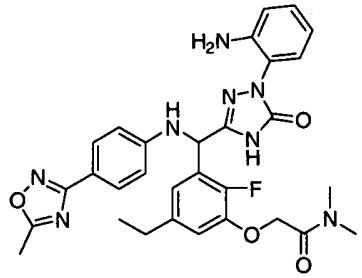


Uma solução de 0,320 g de ácido 2-(3-{(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico , 0,098 ml de trietilamina e 0,151 ml de difenilfosforilazida em 10 ml de t-butanol foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante 20 horas e em seguida a 70°C durante 36 horas. Após adicionar 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água à mistura reacional, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (0,135 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 1,48 (s, 9H) 2,59 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 2,60 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,90 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H) 6,98 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H) 7,18 (td, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H) 7,35 (td, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,79 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H)

(135i) 2-(3-{[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-etil-2-fluorofenóxi-N,N-dimetilacetamida

Fórmula Química 356



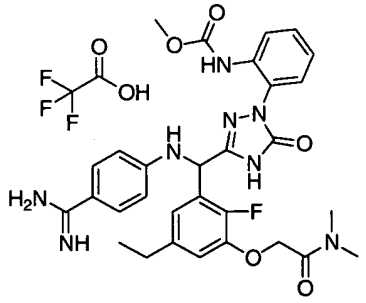
Após adicionar 2 ml de ácido trifluoroacético a uma solução de 0,135 g de éster t-butílico de ácido [2-(3-{(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)fenil]carbâmico em 10 ml de diclorometano, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, 50 ml de acetato de etila e 5 ml de carbonato de potássio aquoso a 5 % foram adicionados ao resíduo, e

a camada orgânica foi lavada com 20 ml de água e 20 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem. A camada aquosa foi extraída com 50 ml de acetato de etila, e em seguida as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. o composto do título (0,100 g) foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 2,59 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 5,96 (s, 1H) 6,75 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 6,87 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H) 6,89 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H) 6,98 (td, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H) 7,13 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H) 7,22 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

(135j) trifluoroacetato de éster metílico de ácido (2-{3- [4-(carbamimidoilfenilamino)-(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il}fenil)carbâmico

Fórmula Química 357



Uma solução de 36 mg de 2-(3-{[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-etil-2-fluorofenóxi-N,N-dimetilacetamida em 6 ml de diclorometano foi resfriada para 0°C, e em seguida 12 µl de 2,4,6-colidina e 6 µl de cloroformiato de metila foram adicionados e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 2 ml de metanol, 2 ml de água e 2 ml de ácido acético, 50 mg de pó de ferro foram adicionados, e a mistura foi aquecida a 60°C durante 20 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (0,015 g) como um sólido branco.

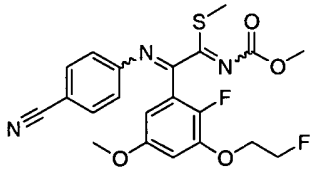
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,18 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,59 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,98 (s, 3H) 3,10 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 6,03 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,90 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H) 6,93 (dd, J = 6,3, 1,2 Hz, 1H) 7,19 (td, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H) 7,36 (td, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H) 7,43 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H)

Exemplo 136:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

(136a) Éster metílico de ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico.

Fórmula Química 358



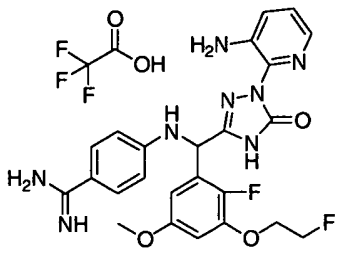
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (2a)-(2e), exceto que 2,16 g de 2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxibenzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-3,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (2a), para fornecer o composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros:

δ 2,34 e 2,47 (s, 3H) 3,61 e 3,64 (s, 3H) 3,67 e 3,82 (s, 3H) 4,14 e 4,20 (m, 1H) 4,25 e 4,31 (m, 1H) 4,64 e 4,71 (m, 1H) 4,76 e 4,83 (m, 1H) 6,20 e 6,99 (t, J = 3,6 Hz, 1H) 6,54 e 6,73 (dd, J = 6,3, 3,6 Hz, 1H) 6,82 e 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,50 e 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(136b) trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 359

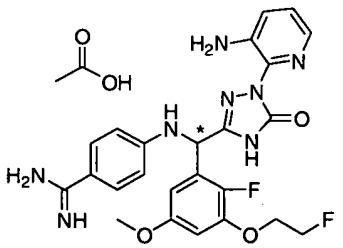


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (2f)-(2h), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e (3-nitropiridin-2-il)hidrazina [CAS Nº 15367-16-5] foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (2f) e (1-oxipiridin-2-il)hidrazina no Exemplo (2f), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,32 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 6,05 (s, 1H) 6,65 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,29 (dd, J = 8,0, 5,9 Hz, 1H) 7,41 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,84 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 1H)

(136c) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 360



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 18 mg de trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (5,9 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,23 (m, 1H) 4,30 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 5,97 (s, 1H) 6,63 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 4,8, 2,4 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,20 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H) 7,32 (dd, 8,1, 1,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,81 (dd, 4,7, 1,2 Hz, 1H)

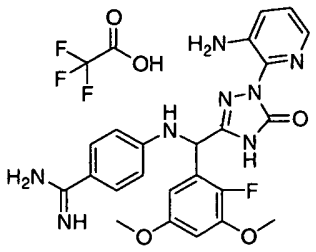
Tempo de retenção de HPLC: 7 min

Exemplo 137:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-3, 5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

(137a) trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-3, 5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 361

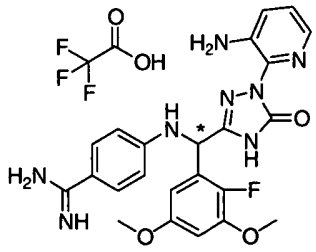


O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (2f)-(2h), exceto que (3-nitropiridin-2-il)hidrazina foi usado em lugar de (1-oxipiridin-2-il)hidrazina no Exemplo (2f), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 6,04 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,29 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H) 7,41 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,84 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H)

(137b) Trifluoroacetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-3, 5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 362



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 8 mg de trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil) metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (2,8 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 6,04 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,7 Hz,

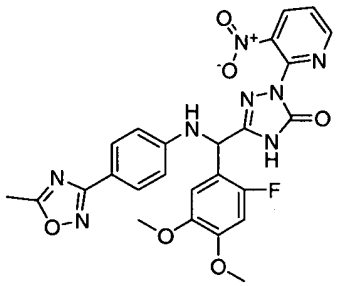
2H) 7,29 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H) 7,41 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,84 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 min

Exemplo 138: trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-4, 5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

(138a) 5-{(2-flúor-4, 5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-ona

Fórmula Química 363

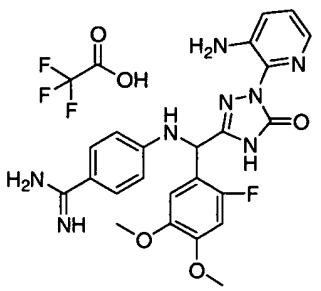


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2f), exceto que (3-nitropiridin-2-il)hidrazina e 182 mg de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metanosulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (1d)) foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido (1-oxipiridin-2-il)hidrazina e [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título (104 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,93 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,65 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,49 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H) 8,77 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H)

(138b) trifluoroacetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-4, 5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 364



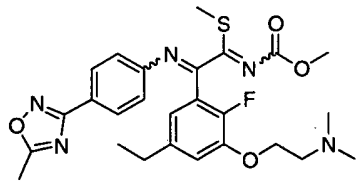
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que 104 mg de 5-{(2-flúor-4, 5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ona foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico , para fornecer o composto do título (34 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,60 (br.s, 1H) 7,83 (br.s, 1H) 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,85 (br.s, 1H) 8,38 (br.s, 2H) 8,79 (br.s, 2H)

Exemplo 139: bistrifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}amino)benzamidina.

(139a) Éster metílico de ácido {2-[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 365



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (135f), exceto que cloridrato de (2-cloroetil)dimetilamina foi usado em lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros:

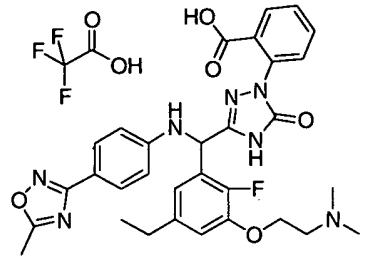
δ 1,08 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,32 (s, 6H) 2,38 (s, 3H) 2,49 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,61 (s, 3H) 2,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 3,59 (s, 3H) 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 6,46 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H) 6,75 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H)

δ 1,23 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,58 (s, 6H) 2,63 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,66 (s, 3H) 2,79 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 3,56 (s, 3H) 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 6,96 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,28 (dd, J = 5,5,

2,2 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H)

(139b) trifluoroacetato de ácido 2-(3-{[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico

Fórmula Química 366

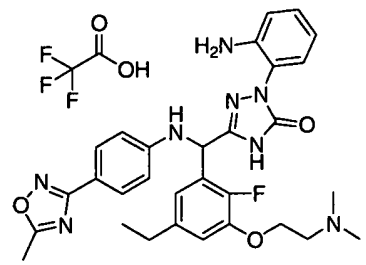


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2f), exceto que cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 505 mg de éster metílico de ácido {2-[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foram utilizados respectivamente em lugar de éster metílico de ácido (1-oxipiridin-2-il)hidrazina e [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título (433 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,60 (s, 3H) 2,62 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 3,00 (s, 6H) 3,62 (t, J = 5,8 Hz, 2H) 4,43 (t, J = 5,8 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 1H) 7,48 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H) 7,50 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H) 7,64 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,95 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H)

(139c) trifluoroacetato de 2-(2-aminofenil)-5-{[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilamino]-metil}-2,4-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ona

Fórmula Química 367



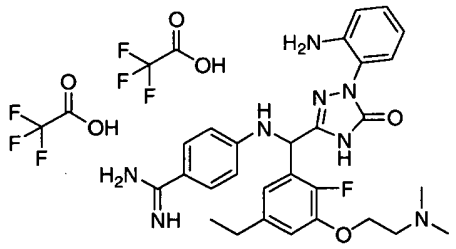
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos

(135h)-(135i), exceto que ácido 2-(3-{[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(3-dimetilcarbamoilmetóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico no Exemplo (135h), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 2,60 (s, 3H) 2,63 (q, J = 7,5 Hz, 2H) 3,00 (s, 6H) 3,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,0$_{2-7}$,07 (m, 2H) 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

<u>(139d) bistrifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}amino)benzamidina.</u>

Fórmula Química 368



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que 13,2 mg de trifluoroacetato de 2-(2-aminofenil)-5-{[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-ona foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico , para fornecer 4,7 mg do composto do título como um óleo incolor.

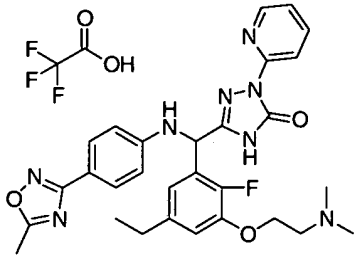
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,63 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 3,01 (s, 6H) 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 4,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 6,05 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 5,4, 2,2 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H) 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H)

<u>Exemplo 140:</u>

Bistrifluoroacetato de 4-({[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(140a) trifluoroacetato de 5-{[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-piridin-2-il-2,4-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ona

Fórmula Química 369

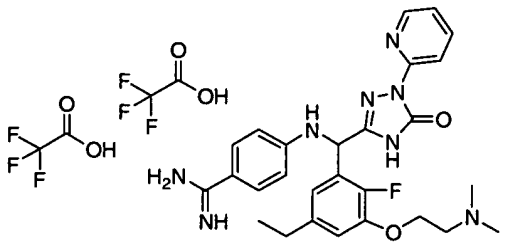


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2f), exceto que (piridin-2-il)hidrazina e 30 mg de éster metílico de ácido 2-[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (139a)) foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido (1-oxipiridin-2-il)hidrazina e [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título (20 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,59 (s, 3H) 2,61 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 3,01 (s, 6H) 3,63 (d, J = 5,1 Hz, 2H) 4,42 (d, J = 5,1 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H) 7,06 (dd, J = 6,5, 2,1 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H)

(140b) bistrifluoroacetato de 4-({[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 370



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g),

exceto que 20 mg de trifluoroacetato de 5-{[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-piridin-2-il-2,4-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-ona foi usado em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico, para fornecer o composto do título (6,5 mg) como um óleo incolor.

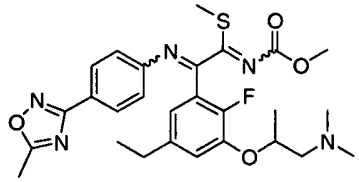
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,22 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,65 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 3,01 (s, 6H) 3,63 (d, J = 5,3 Hz, 2H) 4,44 (d, J = 5,3 Hz, 2H) 6,01 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,05 (dd, J = 6,0, 2,1 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H)

Exemplo 141:

Bistrifluoroacetato de 4-({[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(141a) Éster metílico de ácido {2-[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 371



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (135f), exceto que cloridrato de (2-cloropropil)dimetilamina foi usado em lugar de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, para fornecer o composto do título (41 mg) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros:

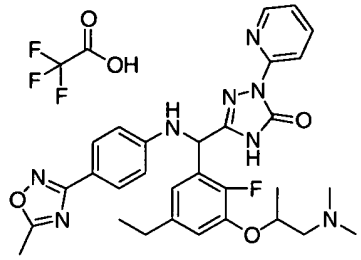
δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H) 2,24 (s, 6H) 2,30-2,61 (m, 2H) 2,46 (s, 3H) 2,47 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 2,61 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 4,51 (sext, J = 6,3 Hz, 1H) 6,52 (dd, J = 5,1, 2,1 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,83 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

δ 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H) 2,30-2,61 (m, 2H) 2,31 (s, 3H) 2,33 (s, 6H) 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 2,65 (s, 3H) 3,55 (s,

3H) 4,32 (sext, J = 6,3 Hz, 1H) 7,02 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (dd, J = 5,1, 2,1 Hz, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(141b) trifluoroacetato de 5-{[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilamino]metil}-2-piridin-2-il-2,4-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-ona

Fórmula Química 372



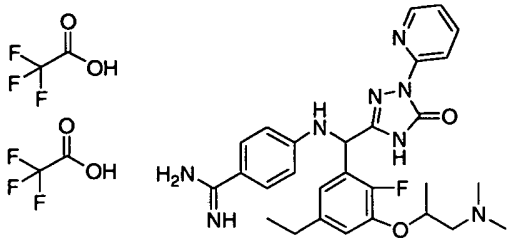
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2f), exceto que (piridin-2-il)hidrazina e 26 mg de éster metílico de ácido {2-[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foram utilizados em lugar de respectivamente (1-oxipiridin-2-il)hidrazina e éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título (18 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) Dois isômeros:

δ 1,20 e 1,21 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,31 e 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H) 2,60 (s, 3H) 2,63 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 3,00 (s, 6H) 3,40 (dd, J = 13,7, 3,1 Hz, 1H) 3,53 (dd, J = 13,7, 10,0 Hz, 1H) 4,94 (m, 1H) 5,98 e 5,99 (s, 1H) 6,81 e 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 7,31 (ddd, J = 7,7, 5,3, 0,8 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,95 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H) 8,06 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H) 8,44 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H)

(141c) bistrifluoroacetato de 4-({[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 373



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que 15,2 mg de trifluoroacetato de 5-{[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-piridin-2-il-2,4-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-ona foram usados em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico , para fornecer o composto do título (8,18 mg) como um óleo incolor.

^{1}H-RMN (CD_3OD) Dois isômeros:

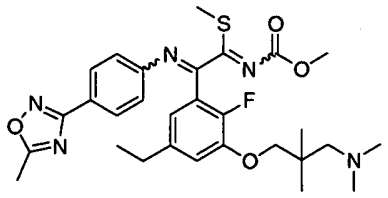
δ 1,20 e 1,21 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,31 e 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H) 2,64 e 2,65 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 3,00 (s, 6H) 3,42 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H) 3,54 (dd, J = 13,6, 10,2 Hz, 1H) 4,94 (m, 1H) 6,02 e 6,03 (s, 1H) 6,88 e 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01-7,04 (m, 2H) 7,32 (ddd, J = 7,4, 5,2, 1,0 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,95 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H) 8,05 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H) 8,44 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H)

Exemplo 142:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3{(4-carbamimidoil-fenilamino)-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

(142a) Éster metílico de ácido {2-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 374



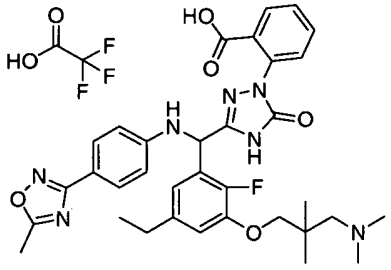
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (135f), exceto que (3-cloro-2,2-dimetilpropil)dimetilamina foi usado em lugar de 2-

cloro-N,N-dimetilacetamida , para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (s, 6H) 1,07 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,27 (s, 6H) 2,29 (s, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,55 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,63 (s, 3H) 3,57 (s, 3H) 3,75 (s, 2H) 6,43 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H) 6,76 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

(142b) trifluoroacetato de ácido 2-(3-{[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico

Fórmula Química 375

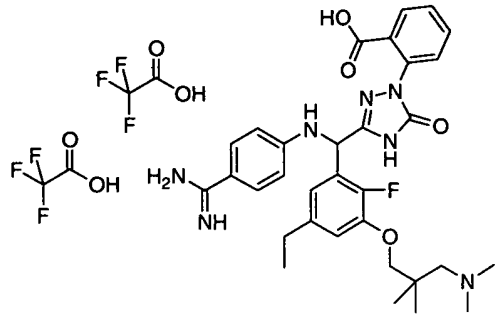


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2f), exceto que cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 35 mg de éster metílico de ácido {2-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico foram utilizados em lugar de respectivamente (1-oxipiridin-2-il)hidrazina e éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3,5- dimetoxifenil)- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título (33 mg) como um óleo incolor.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,24 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 2,60 (s, 3H) 2,63 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,99 (s, 6H) 3,35 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,63 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H) 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,94 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H)

(142c) bistrifluoroacetato de ácido 2-(3{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 376



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que 33 mg de trifluoroacetato de ácido (3-{[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi-5-etil-2-fluorofenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)benzóico foram usados em lugar de ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico , para fornecer o composto do título (12 mg) como um óleo branco.

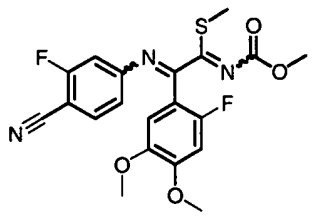
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24 (s, 3H) 2,61 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,97 (s, 6H) 3,30 (s, 2H) 3,96 (s, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H) 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H)

Exemplo 143:

Acetato de (R) e (S)-2-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(143a) Éster metílico de ácido {2-[4-ciano-3-fluorofenilimino]-2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 377



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (37a), exceto que 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído foi usado em lugar de 3,4-dimetoxibenzaldeído, para fornecer o composto do título.

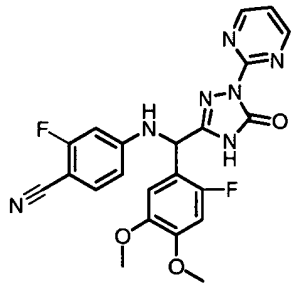
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,36 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 3,94 (s,

3H) 6,60 (m, 1H) 6,62 (d, J = 12,4 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 434 $(M+H)^+$

(143b) 2-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzonitrila

Fórmula Química 378

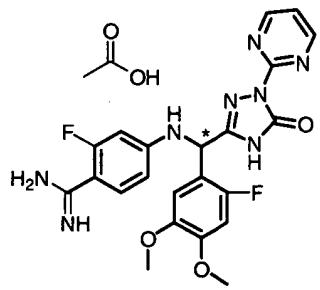


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (17f), exceto que éster metílico de ácido {2-[4-ciano-3-fluorofenilimino]-2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-4-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,91 (s, 1H) 6,57 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,42 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 1H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

(143c) Acetato de (R) e (S)-2-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 379



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (2g)-(2h), exceto que [2-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzonitrila e 0,1% de ácido acé-

tico foram utilizados em lugar de respectivamente 4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(1-oxipiridin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzonitrila no Exemplo (2g) e 0,1% de ácido trifluoroacético no Exemplo (2h), para fornecer acetato de 2-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,67 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 5,78 (s, 1H) 6,50 (dd, J = 14,4, 2,4 Hz, 1H) 6,61 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,22 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 483 $(M+H)^+$

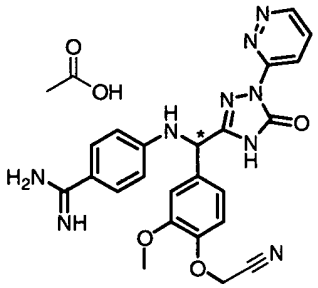
Uma porção de 3,5 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,0 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos.

Exemplo 144:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 380



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (119a)-(119b), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-cianometóxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (16a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (119a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 5,65 (s,

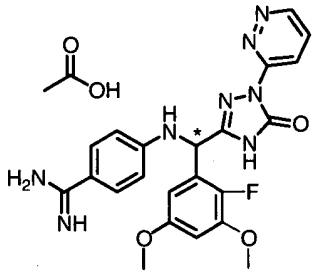
1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,13 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,75 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,53 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H) 9,01 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 145:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 381



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3g), exceto que iodeto de metila e cloridrato de 3-hidrazinopiridazina foram utilizados em lugar de respectivamente 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e) e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (3f), para fornecer acetato de 4-{[(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,97 (s, 1H) 6,59-6,64 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,76 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H) 8,50 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H) 9,01 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 465 $(M+H)^+$

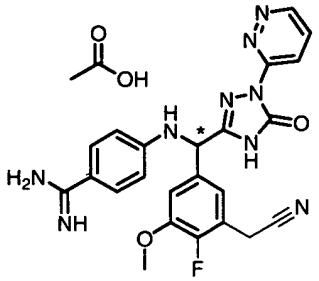
Uma porção de 5,5 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (2,4 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo 146:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-cianometil-4-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 382



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (119a), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-flúor-3-cianometil-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (131c)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer acetato de 4-{[(3-cianometil-4-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 3,86 (s, 2H) 5,72 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,20 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,52 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 474 $(M+H)^+$

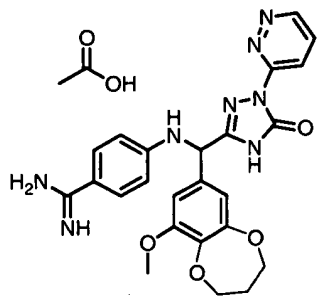
Uma porção de 12 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (4,5 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 10 min

Exemplo 147:

Acetato de 4-{[(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 383



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (119a),

exceto que éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (30c)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfanil-etilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

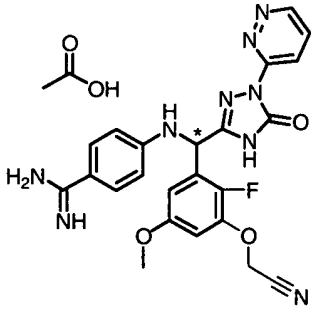
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 2,13 (m, 2H) 3,79 (s, 3H) 4,11 (m, 4H) 5,61 (s, 1H) 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H) 8,49 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$

Exemplo 148:

Acetato de (R) e (S)-{[(3-cianometóxi-2-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 384



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (16a), exceto que éster metílico de ácido {2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (3d)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer éster metílico de ácido {2-(3-cianometóxi-2-flúor-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (119a), exceto que este composto foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer acetato de {[(3-cianometóxi-2-

flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 5,05 (s, 2H) 6,02 (s, 1H) 6,76-6,79 (m, 2H) 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 490 $(M+H)^+$

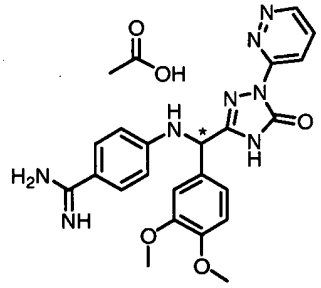
Uma porção de 14 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,1 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 10 min

Exemplo 149:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3,4-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 385



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (119a), exceto que éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (36d)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer acetato de 4-{[(3,4-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,65 (s, 1H) 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,76 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 447 $(M+H)^+$

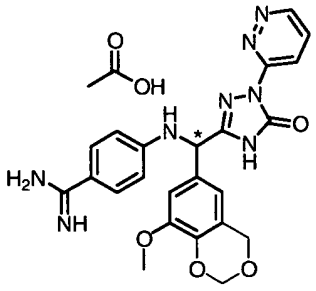
Uma porção de 13 mg deste composto foi oticamente resolvida utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (2,7 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo 150:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 386



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (119a)-(119b), exceto que éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (21h)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (119a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

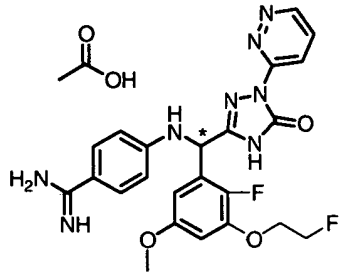
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,84 (d, J = 2,4 Hz, 2H) 5,21 (s, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,8$_{2-6}$,90 (m, 3H) 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,73 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,55 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H) 8,98 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

Exemplo 151:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 387



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (119a)-(119b), exceto que éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (3e)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (119a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,22-4,29 (m, 2H) 4,66-4,77 (m, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,6$_{2-6}$,67 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,76 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H) 8,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 9,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica)

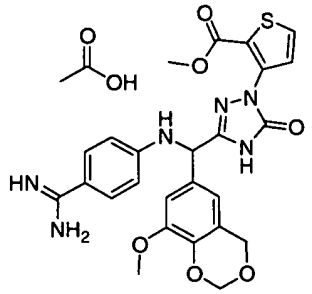
Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo 152:

Acetato de éster metílico de ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

(152a) Acetato de éster metílico de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 388



Após adicionar 32 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico [CAS Nº 75681-13-9] e 0,030 ml de trietilamina

a uma solução de 90 mg de éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (21h)) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 0,8 ml de metanol, 0,8 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto.

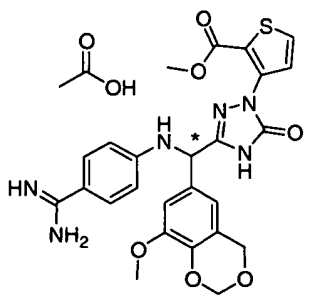
A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 65°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 27,99 mg do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,86 (s, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,61 (s, 1H) 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 537 $(M+H)^+$

(152b) Acetato de éster metílico de ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 389



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução

ótica de 27,99 mg de acetato de éster metílico de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico, e o primeiro enantiômero de eluição (10,25 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (br.s, 1H) 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

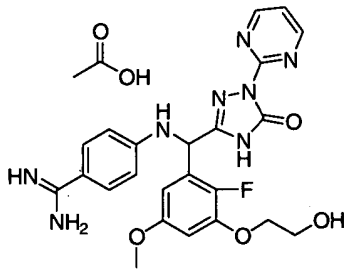
Tempo de retenção de HPLC: 9 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 153:

Acetato de (R) e (S)-4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(153a) Acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 390



Após adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano a uma solução de 80 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (3d)) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 69 mg de um

óleo amarelo.

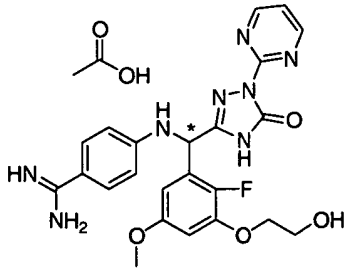
A uma solução de 69 mg do óleo amarelo obtido em 1 ml de DMF foram adicionados 13 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,016 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto. A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (13,89 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,55-6,72 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 495 $(M+H)^+$

(153b) Acetato de (R) e (S)-4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 391



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 13,89 mg de acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-

il)metil}amino)benzamidina, e o primeiro enantiômero de eluição (5,89 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,82-3,94 (m, 2H) 4,02-4,16 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57-6,70 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

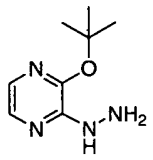
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo 154:

Acetato de (R) e (S)-4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4-diidropirazin-2-il)]-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

(154a) (3-t-butoxipirazin-2-il)hidrazina

Fórmula Química 392



A uma solução de 5,64 g de diisopropilamina em 100 ml de THF foram adicionados 21,1 ml de n-butil lítio (2,55M, n-solução de hexano) a -75°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e após agitar a mistura durante 30 minutos, uma solução de 6,78 g de 3-t-butoxipirazina [CAS Nº 70090-30-1] em 30 ml de THF foi adicionada gota a gota. Após agitar na mesma temperatura durante 4 horas, uma solução de 17,9 g de iodo em 100 ml de THF foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida, 800 ml de sulfeto de sódio aquoso saturado e 800 ml de acetato de etila foram adicionados, e a camada orgânica foi lavada com 300 ml de cloreto de sódio aquoso saturado e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer 2-t-butóxi-3-iodopirazina (0,77 g) como um óleo amarelo.

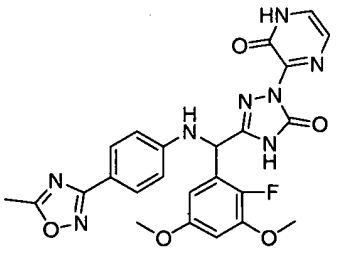
Este composto foi dissolvido em 10 ml de THF, e em seguida 1

ml de monoidrato de hidrazina foi adicionado e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 5 dias. Em seguida, 200 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados, e a camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de cloreto de sódio aquoso saturado naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (0,28 g) como um sólido de cor ouro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,59 (s, 9H) 3,87 (br.s, 2H) 6,22 (br.s, 1H) 7,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H)

(154b) 3-(3-{(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazin-2-ona

Fórmula Química 393



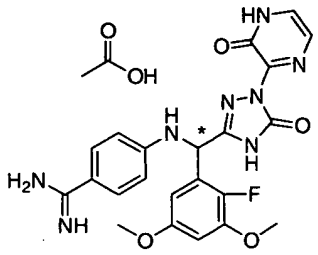
Após adicionar 2 ml de ácido trifluoroacético a uma solução de 139 mg de (3-t-butoxipirazin-2-il)hidrazina em 2 ml de diclorometano, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, 50 ml de tolueno foram adicionados, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e em seguida 50 ml de metanol foram adicionados e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 20 ml de DMF. O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e)-(3f), exceto que iodeto de metila e a anteriormente mencionada solução de DMF de 4 ml foram utilizados em lugar de respectivamente 1-flúor-2-iodoetano no Exemplo (3e) e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (3f), para fornecer o composto do título (34 mg) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,61 (s, 1H) 6,63 (s, 1H) 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 7,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

(154c) Acetato de (R) e (S)-4-({(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4-

diidropirazin-2-il)]-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 394



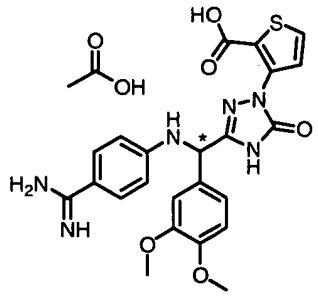
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3g)-(3h), exceto que 3-(3-{(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazin-2-ona foi usado em lugar de 5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona no Exemplo (3g), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,92 (s, 1H) 6,59-6,64 (m, 2H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,50 (br.s, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,70 (br.s, 1H).

Exemplo 155:

Acetato de ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3,4- dimetoxi-fenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 395



Após adicionar 30 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico e 25 µl de trietilamina a uma solução de 80 mg de éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (36d)) em 3 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resí-

duo foi dissolvido em 2 ml de metanol e 2 ml de THF. Após adicionar 35 µl de ácido acético e 56 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Em seguida, 2 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 1N aquosa foram adicionados à mistura reacional, e agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após adicionar 2 ml de 1N de ácido clorídrico à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 70 mg de ácido 3-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico .

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 70 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 40 mg de trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 495 $(M+H)^+$

40 mg deste composto foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (17,25 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

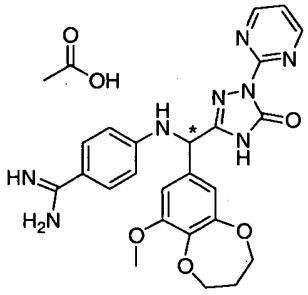
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,55 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,07-7,09 (m, 2H) 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 19 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 156:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 396



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (30d), exceto que 2-hidrazinopirimidina foi usado em lugar de (3-fluoropiridin-2-il)hidrazina, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 2,12-2,19 (m, 2H) 3,81 (s, 3H) 4,10-4,15 (m, 4H) 5,54 (s, 1H) 6,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

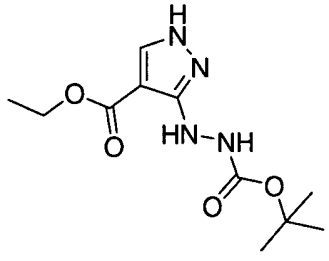
Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$ (dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 15 min

Exemplo 157: acetato de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

(157a) Éster etílico de ácido 3-(N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 397

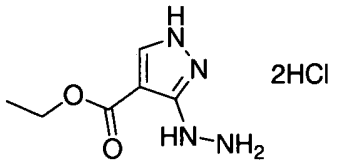


Após adicionar 10 ml de uma solução aquosa contendo 6,66 g de nitrito de sódio e 100 ml de uma solução de ácido clorídrico a 35% contendo 64,3 g de diidrato de cloreto estanoso naquela ordem a 65 ml de uma solução de ácido clorídrico a 35 % contendo 15,7 g de éster etílico de ácido 3-amino-1H-pirazol-4-carboxílico ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, a mistura foi agitada durante 2 horas. O precipitado foi filtrado e dissolvido em 150 ml de água. Após em seguida adicionar 300 ml de diclorometano, a mistura foi ajustada para alcalinidade com carbonato de potássio, e em seguida 33,1 g de dicarbonato de di-t-butila foram adicionados e a mistura foi agitada durante 60 horas em temperatura ambiente. A solução foi separada, a solução aquosa foi extraída duas vezes com 200 ml de diclorometano, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (4,35 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,43 (s, 9H) 1,67 (br.s, 2H) 4,29 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 6,92 (br.s, 1H) 7,79 (s, 1H).

(157b) biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 398



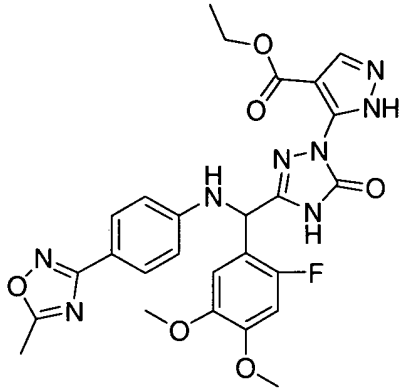
Após adicionar 25 ml de ácido trifluoroacético a uma solução de 3,30 g de éster etílico de ácido 3-(N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-1H-pirazol-4-carboxílico em 50 ml de diclorometano, a mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida, 100 ml de tolueno foram adicionados e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de metanol, e após adicionar uma solução a 4N contendo ácido clorídrico em acetato de etila até a solução tornar-se acídica, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com 50

ml de t-butil metil éter, e o sólido foi filtrado e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (3,30 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 4,19 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 8,18 (br.s, 1H) 8,23 (s, 1H) 9,90 (br.s, 4H) 12,55 (br.s, 1H).

(157c) Éster etílico de ácido 5-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 399



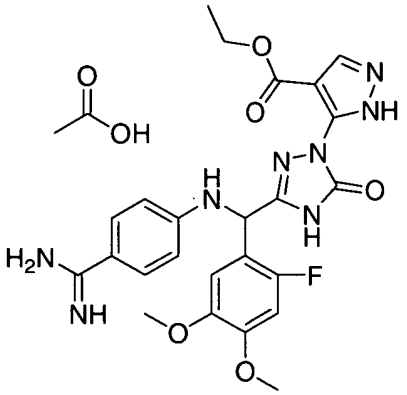
Uma solução de 0,140 g de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico , 0,236 g de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 1d) e 0,209 ml de trietilamina em 6 ml de DMF foi aquecida a 85°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional para temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 7 ml de metanol, e em seguida 0,251 g de cianotriboridrato de sódio, 0,086 ml de ácido acético e 0,5 g de MS3A foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados, e a camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-metanol) para fornecer o composto do título (0,152 g) como um sólido verde claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,16 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 2,58 (s, 3H) 3,78 (s,

3H) 3,82 (s, 3H) 4,11-4,18 (m, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 5,9 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,24 (s, 1H)

(157d) Acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 400

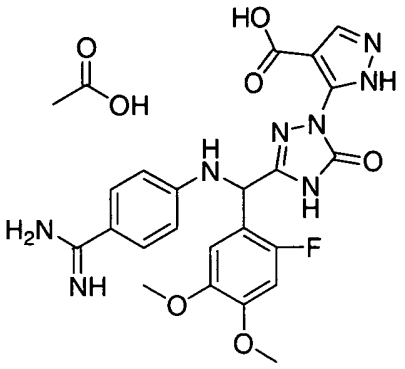


A uma solução de 0,152 g de éster etílico de ácido 5-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico em 15 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foi adicionado 0,150 g de pó de ferro, e a mistura foi aquecida e agitada a 60°C durante 20 horas. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 0,091 g do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 1,97 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,17 (m, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 6,9 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 8,25 (s, 1H)

(157e) Acetato de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico .

Fórmula Química 401



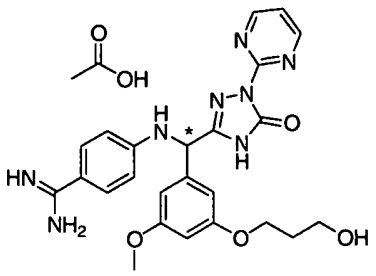
Após adicionar 0,056 ml de trietilamina, 0,0015 g de 4-dimetilaminopiridina e 71 mg de dicarbonato de di-t-butila a uma solução de 0,068 g de acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico em 4 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e em seguida 1 ml de metanol e 1 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foram adicionados e a mistura foi novamente agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Em seguida, 2 ml de ácido acético, 1 ml de água e 1 ml de metanol foram adicionados à mistura reacional, que foi em seguida agitada e aquecida a 50°C durante 15 horas. Após resfriar, purificação foi realizada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 0,034 g do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,98 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 8,23 (s, 1H)

Exemplo 158:

Acetato de 4-({(R) e (S)-[3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 402



Após adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de (3-bromopropóxi)-t-butildimetilsilano a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo 4c) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem, e secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado para fornecer um óleo amarelo (123 mg).

A uma solução de 123 mg do óleo amarelo obtido em 1 ml de DMF foram adicionados 22 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,028 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de metanol e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-({3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-5-metoxifenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil)-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-({[3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (7,65 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,23 - 3,37 (m, 2H) 3,63 - 3,81 (m, 5H) 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,45 (s, 1H) 6,72 (s, 2H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,34 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

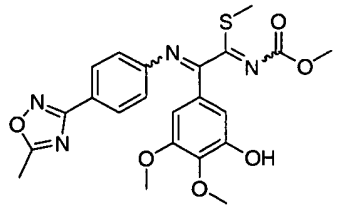
Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo 159:

Acetato de 4-({(R) e (S)-[3-(2-hidroxietóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(159a) Éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 403



A uma solução de 3,2 g de 3-hidróxi-4,5-dimetoxibenzaldeído em 50 ml de DMF foram adicionados 1,49 g de imidazol e 4,5 ml de clorotriisopropilsilano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura saturada naquela ordem, e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído (6,08 g) como um óleo amarelo-claro.

A uma solução de 6,08 g do óleo amarelo-claro obtido em 200 ml de diclorometano foram adicionados 3,14 g de 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 6 g de MS3A, 1,12 g de $Yb(OTf)_3$ e 4,5 ml de

cianeto de trimetilsilila sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de NH sílica-gel (acetato de etila) para fornecer um produto bruto de (3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila.

A uma solução do produto bruto obtido em 225 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 40 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 7 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer um produto bruto de 2-(3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida.

A uma solução do produto bruto obtido em 70 ml de diclorometano foram adicionados 2,2 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 100 ml de tolueno foram adicionados 4,6 ml de 2,4,6-colidina e 2,3 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 19 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1N resfriado, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura satu-

rada naquela ordem e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetóxi-5-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (2,53 g) como um óleo amarelo.

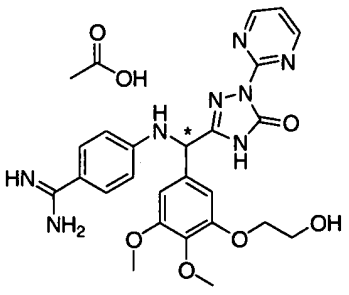
A uma solução de 2,53 g do óleo amarelo obtido em 20 ml de THF foram adicionados 4,2 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF), e a mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,22 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 5,82 (s, 1H) 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(159b) Acetato de 4-({(R) e (S)-[3-(2-hidroxietóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 404



Após adicionar 300 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 1 ml de DMF, a mistura foi

agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem, e secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido (2-{3,4-dimetóxi-5-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico (80 mg) como um óleo amarelo.

A uma solução de 80 mg do óleo amarelo obtido em 1 ml de DMF foram adicionados 15 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,019 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 85°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de metanol e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-({3,4-dimetóxi-5-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil)-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-({[3-(2-hidroxietóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 507 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (7,23 mg) do composto do título foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,84 (t,

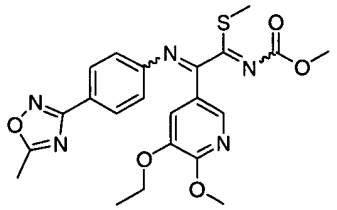
J = 4,8 Hz, 2H) 3,97-4,12 (m, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90 (s,2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo 160: Acetato de 4-{[(R) e (S)-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(160a) Éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 405



Após adicionar 7,5 g de carbonato de potássio e 6 ml de iodeto de etila a uma solução de 3,9 g de 2-cloropiridin-3-ol em 60 ml de DMF, a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora e 30 minutos. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Após adicionar uma solução de metóxido de sódio-metanol a 28% ao resíduo e agitar a 80°C durante 3 horas, a mistura foi novamente agitada a 100°C durante 3 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer 3-etóxi-2-metoxipiridina (4,1 g) como um óleo incolor.

A uma solução de 4,1 g do óleo incolor obtido e 4,25 g de acetato de sódio em 40 ml de ácido acético foi adicionada uma solução de 2,83 ml de bromo em 10 ml de ácido acético a 10°C. A mistura reacional foi agitada a 10°C durante 1 hora, e em seguida em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi despejada em água gelada e neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 5N. Ela foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer 5-bromo-3-etóxi-2-metoxipiridina (5,28 g) como um óleo amarelo-claro.

A uma solução de 5,28 g de óleo amarelo-claro em 80 ml de THF foram adicionados gota a gota 9,07 ml de n-butil lítio (2,64 M, solução de hexano) a -78°C durante um período de 20 minutos. Após agitar a -78°C durante 3 horas, 4,59 ml de N-formilmorfolina foram adicionados. Após novamente agitar a -78°C durante 20 minutos, a temperatura foi lentamente deixada elevar-se para temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer 5-etóxi-6-metoxipiridina-3-carbaldeído (2,23 g) como um óleo amarelo-claro.

Após adicionar 533 mg de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 1,5 g de MS3A e 171 mg de $Yb(OTf)_3$ a uma solução de 500 mg do óleo amarelo-claro obtido em 10 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida 0,69 ml de cianeto de trimetilsilila foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 dia. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 20 ml de um solvente misto de metanol:THF = 3:1 foram adicionados 20 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 dia. Água foi adicionada a uma mistura reacional e filtração foi realizada para fornecer 2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (1,06 g) como um sólido branco.

A uma solução de 1,06 g do sólido branco obtido em 20 ml de acetonitrila foram adicionados 431 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

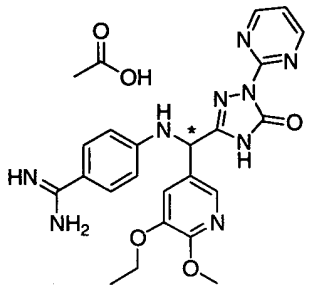
A uma solução do resíduo em 20 ml de acetato de etila foram adicionados 2,5 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 20 ml de tolueno foram adicionados 1,22 ml de 2,4,6-colidina e 0,61 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Ácido clorídrico a 1N resfriado foi adicionado à mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (750 mg) como um sólido amarelo.

Espectro de massa (ESI)m/z: 470 $(M+H)^+$

(160b) Acetato de 4-{[(R) e (S)-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 406



Após adicionar 23,5 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,030 ml de trietilamina a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 21 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 2,0 ml de metanol e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 23 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-{(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 11 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Espectro de massa (ESI)m/z: 462 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,37 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 5,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 3,99 (q, J = 5,8 Hz, 2H) 5,69 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,30 (d, J =

4,8 Hz, 1H) 7,38 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,83 (s, 1H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

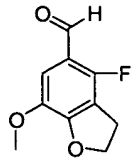
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 161:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(161a) 4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-carbaldeído

Fórmula Química 407



A uma suspensão de 50 g de brometo de metiltrifenilfosfônio em 300 ml de tolueno foram adicionados gota a gota 45 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e deixada descansar. Em seguida, 150 ml do sobrenadante foram adicionados a uma solução de 5 g de 6-flúor-2-hidróxi-3-metoxibenzaldeído [CAS Nº 457628-15-8] em 90 ml de tolueno. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso e filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 3-flúor-6-metóxi-2-vinilfenol (4,33 g).

Após dissolver 4,33 g deste composto em 20 ml de DMF, foram adicionados 3 g de imidazol e 5,5 g de clorotriisopropilsilano, e a mistura foi agitada durante a noite a 50°C. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e lavagem foi realizada com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por croma-

tografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer (3-flúor-6-metóxi-2-vinilfenóxi)triisopropilsilano (3,35 g).

Após dissolver 3,35 g deste composto em 20 ml de THF, foram adicionados gota a gota 10 ml de complexo de borano-tetraidrofurano (1M, solução de THF) ao mesmo tempo que resfriamento em gelo. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, e em seguida 10 ml de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e 10 ml de 30% de peróxido de hidrogênio aquoso foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso e filtrada, e o filtrado foi concentrado.

O resíduo foi dissolvido em 20 ml de THF, e em seguida 20 ml de TBAF (1M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional, e lavagem foi realizada com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 3-flúor-2-(2-hidroxietil)-6-metoxifenol (1,01 g).

Após dissolver 1,01 g deste composto em 20 ml de THF, 2,1 g de trifenilfosfina foram adicionados e a mistura foi resfriada para -70°C. Em seguida, 1,6 ml de diisopropilazodicarboxilato foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofurano (802 mg).

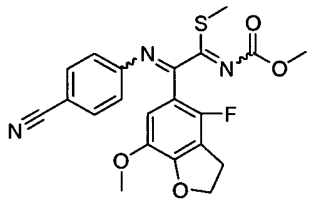
A uma solução de 665 mg deste composto e 740 mg de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina em 15 ml de THF foram adicionados gota a gota 1,66 ml de n-butil lítio (2,55 M, solução de hexano) a -74°C. Após agitar a -70°C durante 1 hora, 0,5 ml de N-formilmorfolina foi adicionado. A temperatura da mistura reacional foi lentamente deixada elevar-se para 6°C. Em seguida, 1N de ácido clorídrico foi adicionado à mistura reacional ao

mesmo tempo que resfriamento em gelo, e em seguida ela foi extraída com uma mistura de hexano e t-butil metil éter e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (321 mg) como um óleo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,34 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 3,89 (s, 3H) 4,82 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 10,18 (s, 1H)

(161b) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

Fórmula Química 408



Após adicionar 966 mg de 4-aminobenzonitrila, 1 g de MS3A, 507 mg de $Yb(OTf)_3$ e 2 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 1,6 g de 4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-carbaldeído em 25 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 30 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1 foram adicionados 10 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 2-(4-cianofenilamino)-2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)tioacetamida.

A uma solução deste composto em 10 ml de acetonitrila foi adicionado 1 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 30 ml de acetato de etila foram adicionados 1,5 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após em seguida adicionar 4 ml de 2,4,6-colidina e 2 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 50 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 0,5 N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,68 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

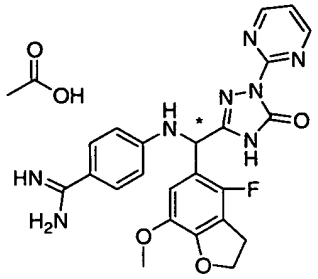
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,33 (s, 3H) 3,31 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 3,63 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 4,79 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

δ 2,48 (s, 3H) 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 3,61 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 6,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(161c) Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 409



Após adicionar 144 mg de 2-hidrazinopirimidina e 900 µl de trietilamina a uma solução de 624 mg de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 12 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 6,6 ml de um solvente misto de metanol:ácido acético = 10:1 . Após adicionar 1 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico diluído e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzonitrila (414 mg) como um sólido amarelo-claro.

A uma solução de 414 mg deste composto em 9 ml de piridina foram adicionados 1,2 ml de trietilamina e 9 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}tiobenzamida (207 mg) como um sólido amarelo-claro.

A uma suspensão de 207 mg deste composto em 10 ml de acetonitrila foram adicionados 68,2 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante 15 minutos. Após adicionar 5 ml de isopropanol e 0,1 ml de 1,1,3,3-tetrametildisilazano à mistura reacional, ela foi agitada a 60°C durante 36 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (173 mg).

Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 173 mg deste composto, e o primeiro enantiômero de eluição (71 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 5,88 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

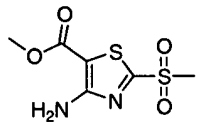
Tempo de retenção de HPLC: 28 minutos.

Exemplo 162:

Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

(162a) Éster metílico de ácido 4-amino-2-metanossulfoniltiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 410

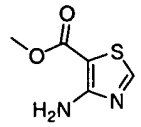


Após adicionar 45,2 g de éster metílico de ácido 4-amino-2-metilsulfaniltiazol-5-carboxílico [CAS Nº 60093-05-2] a 2 litros de um solvente misto de água:metanol = 1:1 em temperatura ambiente, 408 g de Oxone® foram adicionados em pequenas porções durante um período de 30 minutos com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, e em seguida vertida em uma mistura de 10 litros de acetato de etila e 10 litros de água. Após lavar a camada orgânica com 5 litros de salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (37,6 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,29 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 6,00 (br.s, 2H)

(162b) Éster metílico de ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 411

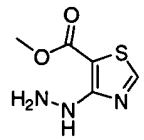


A uma solução de 37,6 g de éster metílico de ácido 4-amino-2-metanossulfoniltiazol-5-carboxílico em 1 litro de um solvente misto de metanol:THF = 1:1 em temperatura ambiente foram adicionados 15 g de boroidreto de sódio em pequenas porções durante um período de 10 horas. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 40 horas, e em seguida vertida em uma mistura de 6 litros de acetato de etila e 3 litros de água. A camada orgânica foi lavada com 3 litros de água e 3 litros de salmoura saturada, e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (15,3 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,85 (s, 3H) 5,87 (br.s, 2H) 8,54 (s, 1H)

(162c) Éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 412



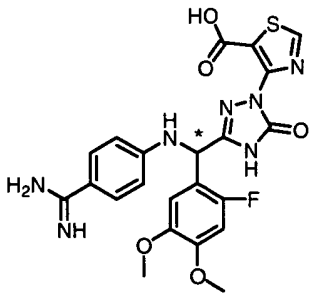
A uma solução de éster metílico de ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico (15,3 g) em ácido clorídrico concentrado (90 ml) foi adicionada gota a gota uma solução aquosa (10 ml) contendo nitrito de sódio (7,32 g) a 0-10°C. A mistura foi em seguida agitada a 0°C durante 30 minutos. A esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de ácido clorídrico concentrado (100 ml) contendo cloreto estanoso (73,2 g) a 0-10°C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi cuidadosamente adicionado a uma suspensão de carbonato de

potássio e celite em acetato de etila (3 litros) com agitação, com adição regular de carbonato de potássio para prevenir solução acídica. Após adicionar a substância filtrada a uma solução desta mistura em acetato de etila, ela foi tornada básica com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N. A mistura foi deixada descansar, e em seguida a maior parte do sobrenadante (camada orgânica A) foi separada. A suspensão restante foi filtrada através de celite e o filtrado foi separado em camada orgânica B e camada aquosa A. Acetato de etila (500 ml) e sulfato de magnésio anidroso foram adicionados à substância filtrada, e a mistura foi agitada e em seguida filtrada. Camada aquosa A foi novamente extraída com o filtrado resultante. Lavagem da substância filtrada e re-extração de camada aquosa A foram repetidas 4 vezes da mesma maneira. Camada orgânica A e camada orgânica B foram combinadas com a camada orgânica obtida, e a mistura foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-metanol) para fornecer o composto do título (11,6 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,83 (s, 3H) 4,14 (br.s, 2H) 7,55 (br.s, 1H) 8,61 (s, 1H)

(162d) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 413



Após adicionar 115 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico e 93 µl de trietilamina a uma solução de 315 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 1d) em 50 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 24 horas sob

uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

O resíduo foi dissolvido em 5 ml de THF, e em seguida 534 µl de 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Após adicionar 10 ml de água e 700 µl de 5N de ácido clorídrico à mistura reacional, ela foi extraída com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 9 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 300 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 150 mg de trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 514 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (50 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,78 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,91 (s, 1H) 6,82-6,87 (m, 3H) 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,89 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 24 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto).

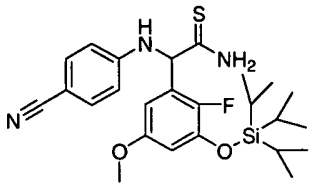
Exemplo 163:

Ácido (R) e (S)-4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

(163a) 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor-5-metóxi-3- triisopropilsilaniloxife-

nil)tioacetamida.

Fórmula Química 414



Após adicionar 18 g de 4-aminobenzonitrila, 50 g de MS3A, 6,65 g de $Yb(OTf)_3$ e 28,6 ml de cianeto de trimetilsilila a uma solução de 50,04 g de 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído (Exemplo 3b) em 300 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi suspenso em acetato de etila-heptano (1:2) e o sólido foi filtrado para fornecer 4-{[ciano-(2-flúor-5-metóxi-3- triisopropilsilaniloxifenil)metil]amino}benzonitrila (59,32 g).

A uma solução de 59,32 g deste composto em 690 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 230 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após adicionar acetato de etila (1000 ml) e água (1000 ml) à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

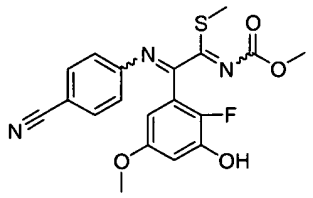
O resíduo foi dissolvido em 200 ml de DMF, e em seguida 6,3 g de imidazol e 15,1 g de clorotriisopropilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (57,97 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,10-1,16 (m, 18H) 1,25-1,35 (m, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 6,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 6,43-6,48 (m, 2H) 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,34-7,38 (m, 1H) 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,4$_{2-7}$,46 (m, 1H).

(163b) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 415



A uma suspensão de 57,96 g de 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)tioacetamida em 200 ml de acetonitrila foram adicionados 18,5 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após adicionar 2,1 g de $Me_3O^+BF_4^-$ à mistura reacional, ela foi novamente agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer éster metílico de ácido 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)tioacetimídico (produto bruto).

O produto bruto foi dissolvido em 500 ml de acetato de etila, 112 g de dióxido de manganês foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após dissolver o resíduo em 500 ml de tolueno, 39 ml de 2,4,6-colidina e 23 ml de cloroformiato de metila foram adicionados, e a mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 1N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato

de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (45,78 g) como um sólido amarelo.

Após dissolver 45,78 g deste composto em 400 ml de THF, 90 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (27,83 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

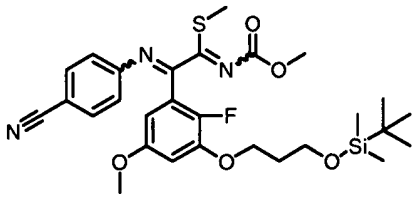
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 6,88-6,91 (m, 1H) 6,56 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 2,48 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 6,17-6,19 (m, 1H) 6,75 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(163c) Éster metílico de ácido (2-{3-[3-(t-butildimetilsilaniloxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico

Fórmula Química 416



Após adicionar 0,489 g de carbonato de césio e 0,348 ml de (3-bromopropóxi)-t-butildimetilsilano a uma solução de 0,401 g de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, 50 ml de água foram

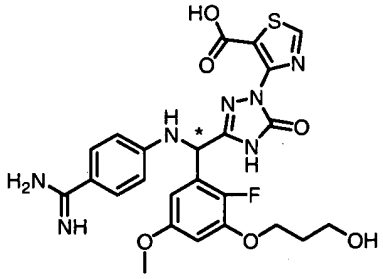
adicionados à mistura reacional e extração foi realizada com 100 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 0,517 g do composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 0,01 e 0,04 (s, 6H) 0,87 e 0,90 (s, 9H) 1,94 e 2,01 (quint, J = 6,0 Hz, 2H) 2,34 e 2,46 (s, 3H) 3,60 e 3,63 (s, 3H) 3,66 e 3,81 (s, 3H) 3,74 e 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 4,01 e 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 6,11 e 6,89 (t, J = 3,4 Hz, 1H) 6,52 e 6,61 (dd, J = 6,7,3,4 Hz, 1H) 6,81 e 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,47 e 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

(163d) Ácido (R) e (S)-4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 417



Após adicionar 172 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo 162c) e 138 µl de trietilamina a uma solução de 517 mg de éster metílico de ácido (2-{3-[3-(t-butildimetilsilaniloxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico em 15 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 30 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1. Após adicionar 181 µl de ácido acético e 566 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, 100 ml de

água foram adicionados à mistura reacional e extração foi realizada com 200 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 100 ml de água e 100 ml de salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 20 ml de metanol, e em seguida 4 ml de 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Ácido acético foi adicionado à mistura reacional, que foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol, e em seguida 138 µl de trietilamina e 313 mg de cloreto de hidroxilamônio foram adicionados e a mistura foi aquecida a 60°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, 10 ml de ácido acético, 10 ml de água e 1,01 g de pó de ferro foram adicionados à mistura reacional, e aquecimento foi continuado a 60°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, ela foi filtrada através de celite e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer trifluoroacetato de ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (10,2 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,00 (quint, 6,3 Hz, 2H) 3,74 (s, 3H) 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,52 (dd, J = 6,7,3,0, 1H) 6,56 (dd, J = 5,5, 3,0, 1H) 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,88 (s, 1H)

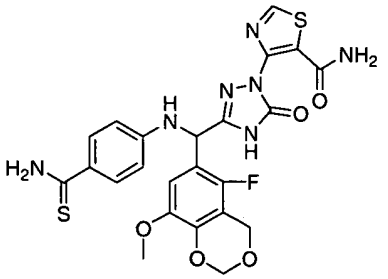
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 164:

Amida de ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(164a) amida de ácido 4-{3-[(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(4-tiocarbamoilfenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 418

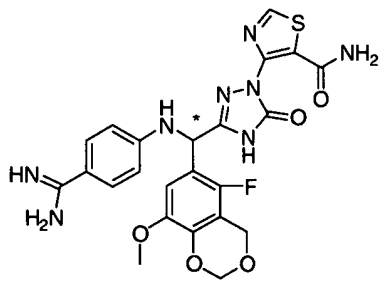


A uma solução de 235 mg de éster metílico de ácido 4-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (Exemplo 165b) em 4 ml de piridina foram adicionados 0,2 ml de trietilamina e 4 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (109 mg) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 558 $(M+H)^+$

(164b) Amida de ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 419



Após adicionar 33 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ a uma suspensão de 109

mg de amida de ácido 4-{3-[(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(4-tiocarbamoilfenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico em 1 ml de acetonitrila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, 4 ml de isopropanol e 0,055 ml de 1,1,3,3-tetrametildisilazano foram adicionados à mistura reacional, que foi em seguida agitada durante a noite a 60°C. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer amida de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (36 mg).

Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 36 mg deste composto, e o primeiro enantiômero de eluição (12,26 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,75 (s, 3H) 4,81-4,92 (m, 2H) 5,23 (s, 2H) 5,79 (s, 1H) 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 9,01 (s, 1H)

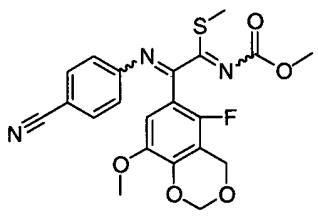
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 165:

Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(165a) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

Fórmula Química 420



A uma solução de 931 mg de 5-flúor-8-metóxi-4H-benzo-[1,3]dioxina-6-carbaldeído (Exemplo 32b) em 20 ml de THF foram adicionados 520 mg de 4-aminobenzonitrila, 1 g de MS3A, 270 mg de $Yb(OTf)_3$ e 1 ml de cianeto de trimetilsilila, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 15 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 5 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 2-(4-cianofenilamino)-2-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)tioacetamida (1,31 g).

A uma solução deste composto em 10 ml de acetonitrila foram adicionados 545 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 15 ml de acetato de etila foram adicionados 2,8 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após em seguida adicionar 0,93 ml de 2,4,6-colidina e 0,54 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 10 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 0,5 N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica

com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (0,89 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

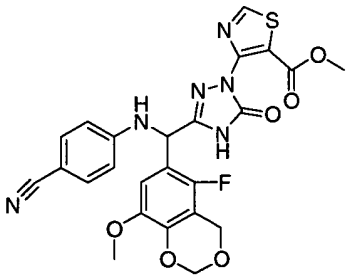
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

δ 2,49 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,75 (s, 2H) 5,27 (s, 2H) 6,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 6,4 Hz, 2H) 7,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H)

(165b) Éster metílico de ácido 4-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 421



Após adicionar 93 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo 162c) e 150 µl de trietilamina a uma solução de 252 mg de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 5 ml de DMF, a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

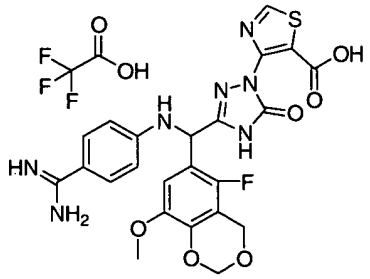
O resíduo foi dissolvido em 8,8 ml de um solvente misto de THF:metanol:ácido acético = 5:5:1. Após adicionar 1 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de

coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (239 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,79 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,93 (s, 2H) 5,26 (s, 2H) 5,90 (s, 1H) 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 9,16 (s, 1H)

(165c) trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 422



A uma solução de 135 mg de éster metílico de ácido 4-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico em 2 ml de metanol foi adicionado 0,5 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após adicionar 0,45 ml de 5N de ácido clorídrico e 1 ml de 1N de ácido clorídrico à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 2 ml de piridina foram adicionados 0,1 ml de trietilamina e 2 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, ácido acético foi adicionado ao resíduo e a mistura foi novamente concentrada. Esta foi purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer ácido 4-{3-[(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(4-tiocarbamoilfenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-

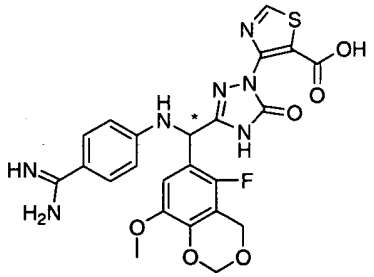
carboxílico (106 mg) como um sólido amarelo-claro.

A uma suspensão de 106 mg deste composto em 1 ml de acetonitrila foram adicionados 31 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após adicionar 2 ml de isopropanol e 0,075 ml de 1,1,3,3-tetrametildissilazano à mistura reacional, ela foi agitada a 60°C durante 36 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (65 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 542 $(M+H)^+$

(165d) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 423



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 65 mg de trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico, e o primeiro enantiômero de eluição (19,86 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,79 (s, 3H) 4,80-4,87 (m, 2H) 5,25 (s, 2H) 5,88 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,87 (s, 1H)

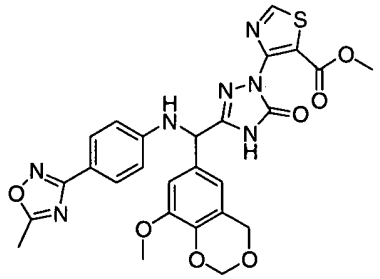
Tempo de retenção de HPLC: 29 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 166:

Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(166a) Éster metílico de ácido 4-(3-{(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 424



A uma solução de 300 mg de éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 21h) em 7,5 ml de THF foram adicionados 110,4 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo 162c) e 180 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em 5 ml de DMF, 0,15 ml de trietilamina foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C durante 6 horas. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

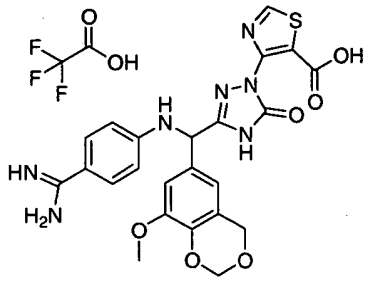
O resíduo foi dissolvido em 8,8 ml de um solvente misto de THF:metanol:ácido acético = 5:5:1. Após adicionar 1 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (290 mg) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 578 $(M+H)^+$

(166b) trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-

4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 425



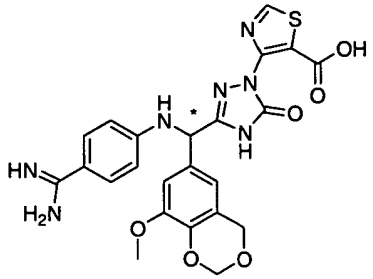
Após dissolver 290 mg de éster metílico de ácido 4-(3-{(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico em 3 ml de metanol, 1 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora.

Após em seguida adicionar 0,95 ml de 5N de ácido clorídrico, 3 ml de ácido acético, 1 ml de água e 300 mg de pó de ferro à mistura reacional, ela foi agitada durante a noite a 60°C. Em seguida, 1 ml de ácido acético foi adicionado à mistura reacional e agitação foi continuada a 60°C durante 6 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, 0,4 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado à mistura reacional. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 175 mg do composto do título como um sólido branco.

Espectro de massa (ESI)m/z: 524 $(M+H)^+$

(166c) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 426



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 70 mg de trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico, e o primeiro enantiômero de eluição (21,51 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

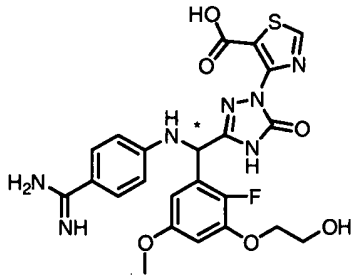
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,85 (s, 3H) 4,82-4,90 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (s, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,87 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 26 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 167:

Ácido (R) e (S)-4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 427



Após adicionar 313 mg de carbonato de potássio e 222 µl de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano a uma solução de 520 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 3d) em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 29 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato

de etila. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após dissolver 280 mg do resíduo obtido em 10 ml de DMF, 83 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo 162c) e 67 µl de trietilamina foram adicionados à solução e a mistura foi agitada a 85°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

O resíduo foi dissolvido em 5 ml de THF, e em seguida 479 µl de 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Após adicionar 10 ml de água e 500 µl de 5N de ácido clorídrico à mistura reacional, ela foi extraída com acetato de etila. Após lavar a camada orgânica com salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 9 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 300 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 80 mg de trifluoroacetato de ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 544 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (10 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,88 (dd, J = 5,2, 4,4 Hz, 2H) 4,10 (dd, J = 5,2, 4,4 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,6$_{2-6}$,68 (m, 2H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,90 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 20 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical A-

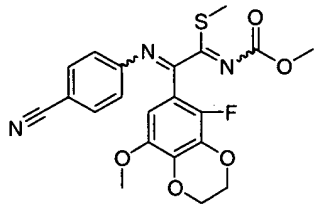
nalysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 168:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

(168a) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

Fórmula Química 428



Após adicionar 17 ml de cianeto de trimetilsilila a uma suspensão de 17,4 g de 5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina-6-carbaldeído (Exemplo 41c), 9,68 g de 4-aminobenzonitrila, 17 g de MS3A, 5 g de $Yb(OTf)_3$ em 400 ml de THF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente misto de acetato de etila e heptano para fornecer 4-{[ciano-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]amino}benzonitrila (28,01 g).

A uma solução de 28 g deste composto em 375 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 250 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida, 500 ml de água foram adicionados à mistura reacional e o sólido precipitado foi filtrado. O sólido foi lavado com água e secado para fornecer 2-(4-cianofenilamino)-2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)tioacetamida (28g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,90 (s, 3H) 4,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 5,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H) 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H)

A uma solução de 1,02 g deste composto em 10 ml de acetonitrila foi adicionado 0,426 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 10 ml de acetato de etila foram adicionados 2 g de dióxido de manganês, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após em seguida adicionar 0,73 ml de 2,4,6-colidina e 0,42 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 10 ml de tolueno, a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 0,5 N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi designado como "Resíduo 1".

Em seguida, 5,03 g de 2-(4-cianofenilamino)-2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)tioacetamida foram utilizados para a síntese de seguimento. Aqui, o procedimento reacional foi o mesmo como descrito acima, porém os reagentes utilizados foram 2,1 g de $Me_3O^+BF_4^-$, 10 g de dióxido de manganês, 3,6 ml de 2,4,6-colidina e 2,1 ml de cloroformiato de metila.

O resíduo obtido foi combinado com "Resíduo 1" e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (3,08 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

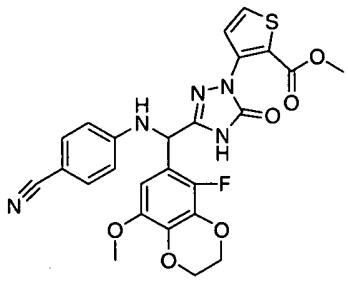
δ 2,34 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 4,27-4,29 (m, 2H) 4,32-4,37 (m, 2H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,02-7,08 (m, 2H) 7,59 (d, J = 8,0 Hz,

2H)

δ 2,48 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,32-4,37 (m, 2H) 4,40-4,44 (m, 2H) 6,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 7,02-7,08 (m, 2H) 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

(168b) Éster metílico de ácido 3-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 429

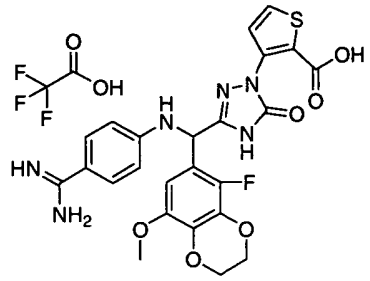


A uma solução de 2 g de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 24 ml de DMF foram adicionados 720 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico e 1,2 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 21 ml de um solvente misto de metanol:THF:ácido acético = 10:10:1. Após adicionar 2 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila foi em seguida adicionado à mistura reacional. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico diluído e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,72 g) como um sólido amarelo-claro.

(168c) trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 430



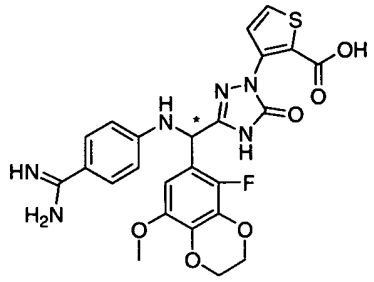
A uma solução de 472 mg de éster metílico de ácido 3-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico em 10 ml de etanol foram adicionados 488 mg de cloreto de hidroxilamônio e 1,22 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada durante a noite a 68°C sob uma atmosfera de nitrogênio.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 10 ml de ácido acético. Após adicionar 1 ml de anidrido acético e 500 mg de 10% de paládio-carbono (hidroso) à solução, a mistura foi agitada durante 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 4 ml de metanol e 7 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após adicionar 2,5 ml de ácido trifluoroacético, a solução foi purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (350 mg) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 541 $(M+H)^+$

(168d) Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 431



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 120 mg de trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico, e o primeiro enantiômero de eluição (38,5 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,76 (s, 3H) 4,29 (s, 4H) 5,87 (s, 1H) 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

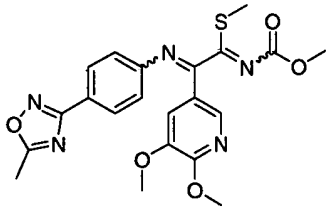
Tempo de retenção de HPLC: 21 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 169:

Acetato de ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

(169a) Éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 432



A uma solução de 1,0 g de 5,6-dimetoxipiridina-3-carbaldeído [CAS Nº 52605-99-9] em 10 ml de THF foram adicionados 1,15 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 5 g de MS3A e 371 mg de $Yb(OTf)_3$

sob uma atmosfera de nitrogênio, e após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, 4,5 ml de cianeto de trimetilsilila foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Um solvente misto de diclorometano, heptano e acetato de etila foi adicionado e a mistura foi filtrada para fornecer (5,6-dimetoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila (2,19 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,64 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 4,06 (s, 3H) 4,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 5,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,95-8,05 (m, 3H)

A uma solução de 2,19 g do sólido branco obtido em 40 ml de um solvente misto de metanol:THF = 3:1 foram adicionados 40 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. Após adicionar água à mistura reacional, ela foi filtrada para fornecer 2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (2,18 g) como um sólido branco.

A uma solução de 2,18 g do sólido branco obtido em 20 ml de acetonitrila foram adicionados 920 mg de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 6 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em 80 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após em seguida adicionar 1,86 ml de 2,4,6-colidina e 0,87 ml de cloroformiato de metila a uma solução do resíduo em 20 ml de tolueno, a

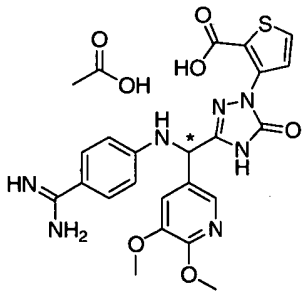
mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 0,5 N resfriado, água, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura saturada naquela ordem, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,36 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 4,09 (s, 3H) 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,98-8,07 (m, 3H)

(169b) Acetato de ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 433



Após adicionar 38 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico e 0,030 ml de trietilamina a uma solução de 100 mg de éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada a 90°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de metanol e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, 1,0 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após em seguida adicionar 0,3 ml de ácido acéti-

co, a mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de ácido 3-(3-{(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 496 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (16,55 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 5,68 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

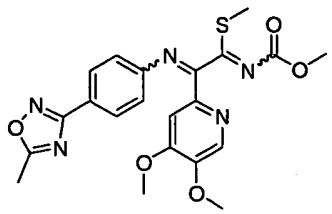
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto)

Exemplo 170:

Ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(4,5-dimetoxipiridin- 2-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

(170a) Éster metílico de ácido {2-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 434



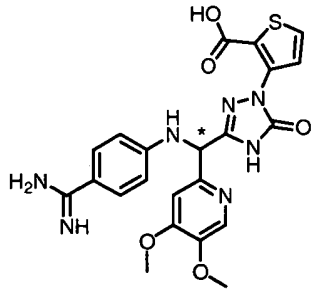
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (19b), exceto que 4,5-dimetoxipiridina-2-carbaldeído [CAS Nº 62885-51-2] foi usado em lugar de 2-metóxi-6-metilpiridina-4-carbaldeído, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) Isômero principal:

δ 2,36 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 4,00 (s, 3H) 4,02 (s, 3H) 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,81 (s, 1H) 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,18 (s, 1H)

(170b) Ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(4,5 dimetoxipiridin-2-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno 2-carboxílico

Fórmula Química 435



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 155, exceto que éster metílico de ácido {2-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5- metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)- (4,5-dimetoxipiridin-2-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno- 2-carboxílico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 496 $(M+H)^+$

Uma porção de 20 mg deste composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (3,68 mg) do composto do título foi obtido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,90 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 5,66 (s, 1H) 6,92 (d,

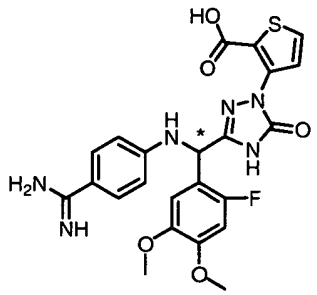
J = 8,8 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,13 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 20 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 171:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 436



Após adicionar 566 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico e 457 µl de trietilamina a uma solução de 1,55 g de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 1d) em 50 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 23 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

Uma porção de 400 mg do resíduo foi dissolvida em 10 ml de metanol, 708 µl de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Após em seguida adicionar 800 µl de 5N de ácido clorídrico e água à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 12 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 400 mg de pó de fer-

ro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 110 mg de trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor- 4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno- 2-carboxílico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 513 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (30,02 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,78 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,88 (s, 1H) 6,82-6,87 (m, 3H) 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H) 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

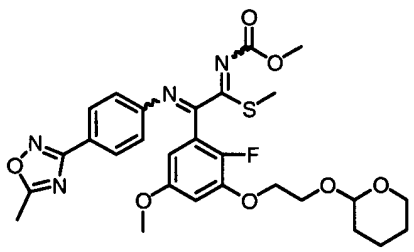
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 35 ml / minuto).

Exemplo 172:

Acetato de (R) e (S)-4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(172a) Éster metílico de ácido (2-{2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico.

Fórmula Química 437



Após adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano a uma solução de 80 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 3d) em 1 ml de

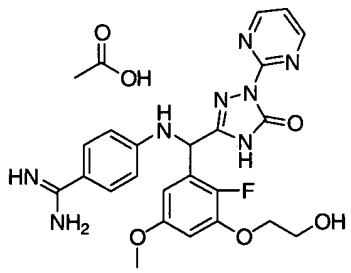
DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada através de PRE-SEP®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (69 mg) como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,40-1,90 (m, 6H) 2,32 e 2,46 (s, 3H) 2,62 e 2,65 (s, 3H) 3,42-4,28 (m, 12H) 4,65 e 4,71 (br.t, J = 3,2 Hz, 1H) 6,10-6,17 e 6,95-7,01 (m, 1H) 6,54 e 6,75 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,84 e 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,89 e 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 587 $(M+H)^+$

(172b) Acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 438



Após adicionar 13 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,016 ml de trietilamina a uma solução de 69 mg de éster metílico de ácido (2-{2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada para fornecer um produto bruto de 5-({2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]metil)-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro- [1,2,4]triazol-3-ona.

Espectro de massa (ESI)m/z: 639 $(M+Na)^+$

Este composto foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Após adicionar 100 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto

desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-({2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,40-1,90 (m, 6H) 2,59 (s, 3H) 3,43-4,30 (m, 9H) 4,70 (br.s, 1H) 5,96 (s, 1H) 6,6$_{2-6}$,75 (m, 2H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 641 $(M+Na)^+$

A uma solução deste composto em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 100 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (13,89 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,55-6,72 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 495 $(M+H)^+$

(172c) Éster etílico de ácido {[4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]iminometil}carbâmico. , ou éster etílico de ácido {1-amino-1-[4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]metilideno}carbâmico.

A uma solução de 500 mg de acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina. em 8 ml de DMF foram adicionados 280 mg de 4-nitrofenilcarbonato de etila [CAS Nº 6132-45-2] e 0,75 ml de trietilamina, e a mistura foi agitada a 50°C durante 4 horas e 30 minutos. Após adicionar 1 ml de ácido acético à mistura reacional, ela foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (474

mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,64 (dd, J = 3,2, 4,8 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 3,2, 6,8 Hz, 1H) 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

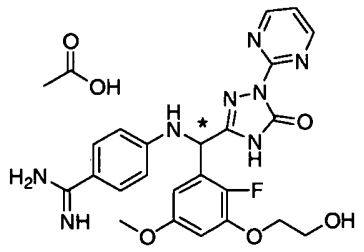
(172d) Éster etílico de ácido (R) e (S)-{[4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]iminometil}carbâmico. , ou éster etílico de ácido (R) e (S)-{1-amino-1-[4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]metilideno}carbâmico.

Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 40 mg deste composto obtido no Exemplo (172c), e o primeiro enantiômero de eluição (17,6 mg) do composto do título foi obtido.

Tempo de retenção de HPLC: 21 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

(172e) Acetato de (R) ou (S)-4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 439



A uma solução de 17,6 mg do primeiro enantiômero de eluição, composto obtido no Exemplo (172d) em 0,5 ml de metanol foi adicionado 0,5 ml de uma solução de 2N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após adicionar 0,5 ml de 2N de ácido clorídrico à mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (6,7 mg) como um sólido

branco.

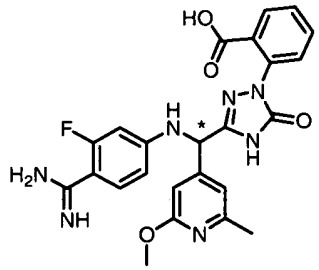
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,63-6,66 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto)

Exemplo 173:

Ácido 2-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoil-3-fluorofenilamino)-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 440



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (37a)-(37c), exceto que 2-metóxi-6-metilpiridina-4-carbaldeído (Exemplo (19a)) foi usado em lugar de 3,4-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (37a), para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI)m/z: 492 $(M+H)^+$

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,43 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 5,64 (s, 1H) 6,60 (dd, J = 14,4,2,4 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,35-7,52 (m, 4H) 7,70 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto)

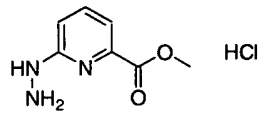
Exemplo 174:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(6-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-

[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

(174a) cloridrato de éster metílico de ácido 6-hidrazinopiridina-2-carboxílico

Fórmula Química 441



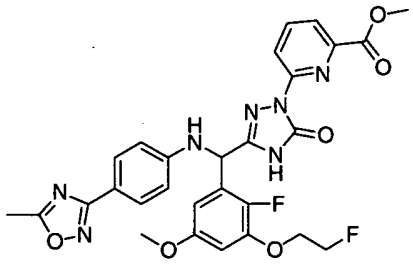
Uma solução de 2,12 g de éster metílico de ácido 6-bromopiridina-2-carboxílico, 0,65 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 0,358 g de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), 3,19 g de carbonato de césio e 1,29 g de carbazato de t-butila em 15 ml de tolueno foi agitada a 100°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, 40 ml de uma solução a 10 % de cloreto de hidrogênio em metanol foram adicionados ao resíduo, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 20 horas. Após resfriar, a mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (0,48 g) como um sólido amarelo.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,98 (s, 3H) 4,90 (br.s, 4H) 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H) 7,88 (dd, J = 7,7, 7,5 Hz, 1H)

(174b) Éster metílico de ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico.

Fórmula Química 442



Após adicionar 149 mg de cloridrato de éster metílico de ácido 6-hidrazinopiridina-2-carboxílico e 92 µl de trietilamina a uma solução de 255 mg de éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico

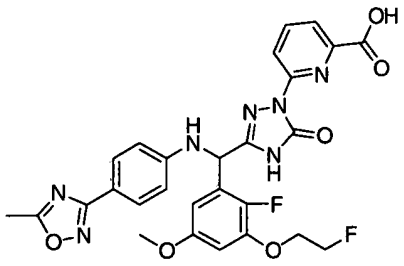
(Exemplo (3e)) em 5 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol. Após adicionar 87 µl de ácido acético e 317 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Purificação foi em seguida realizada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (167 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,57 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,22 (m, 1H) 4,28 (m, 1H) 4,65 (m, 1H) 4,78 (m, 1H) 5,98 (s, 1H) 6,61 (m, 1H) 6,65 (m, 1H) 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,98 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H) 8,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 8,23 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H)

(174c) ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico

Fórmula Química 443



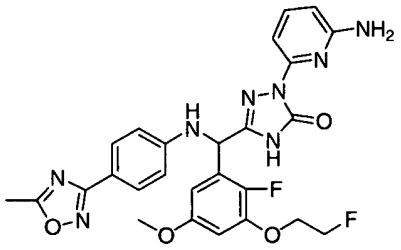
Após dissolver 167 mg de éster metílico de ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico em 6 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1, foram adicionados 562 µl de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi ajustada para ácida com ácido acético e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol, e a solução foi filtrada através de celite e

em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (81 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,32 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 5,98 (s, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,69 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,05 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H) 8,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H) 8,32 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H)

(174d) 2-(6-aminopiridin-2-il)-5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4- (5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona

Fórmula Química 444

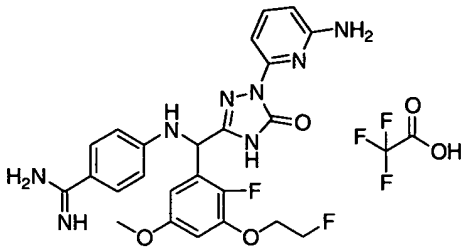


Após adicionar 41 µl de trietilamina e 63 µl de difenilfosforilazida a uma solução de 81 mg de ácido 6-(3-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)piridina-2-carboxílico em 4 ml de 1,4-dioxano sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi aquecida durante 20 horas a 80°C. Após resfriar, a mistura reacional foi filtrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (33 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,33 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 5,98 (s, 1H) 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 1H) 6,72 (dd, 6,5, 3,1 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,87 (t, J = 8,3 Hz, 1H)

(174e) trifluoroacetato de 4-({[1-(6-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 445

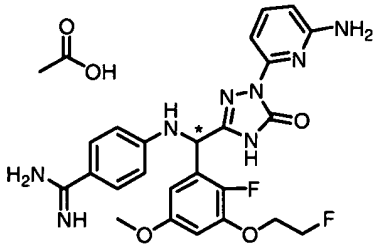


A uma solução de 33 mg de 2-(6-aminopiridin-2-il)-5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona em 3 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 34 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtrar a mistura reacional, ela foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (11 mg) como um sólido marrom-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 4,25 (m, 1H) 4,32 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,79 (m, 1H) 6,04 (s, 1H) 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 1H) 6,71 (dd, 6,6, 3,1 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,78 (t, J = 8,2 Hz, 1H)

(174f) Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(6-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 446



11 mg de trifluoroacetato de 4-({[1-(6-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina. Foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (3 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 4,23 (m, 1H) 4,31

(m, 1H) 4,66 (m, 1H) 4,78 (m, 1H) 5,93 (s, 1H) 6,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 6,8, 3,1 Hz, 1H) 6,68 (dd, 5,1, 3,1 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

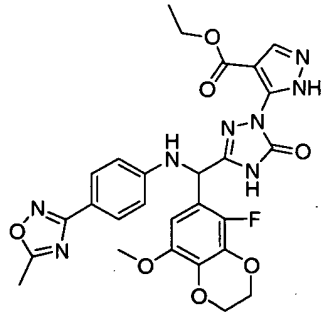
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 10 ml / minuto)

Exemplo 175:

Acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

(175a) Éster etílico de ácido 5-(3-{(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 447



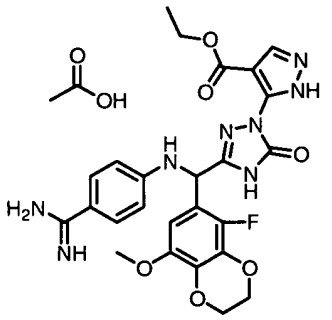
Uma solução de 62 mg de biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (157b)), 106 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo 41d) e 88 µl de trietilamina em 5 ml de DMF foi aquecida a 85°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio com agitação. Após resfriar a mistura reacional para temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 8 ml de metanol, e em seguida 133 mg de cianotriboridrato de sódio, 49 µl de ácido acético e 0,5 g de MS3A foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados, e a camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de sal-

moura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-metanol) para fornecer o composto do título (68 mg) como um sólido verde claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 615 $(M+H)^+$

(175b) Acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 448



A uma solução de 68 mg de éster etílico de ácido 5-(3-{(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico em 6 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 68 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 62,5°C durante 40 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, a mistura reacional foi filtrada através de celite e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético). o composto do título (16,0 mg) foi obtido como um sólido branco.

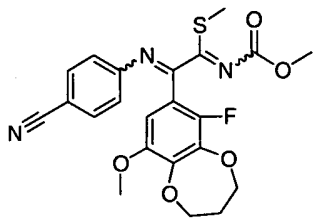
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,97 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 4,14 - 4,21 (m, 2H) 4,30 (s, 4H) 5,93 (s, 1H) 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,26 (s, 1H)

Exemplo 176: Ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}nicotínico

(176a) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(5-flúor-9-metóxi-3,4-

diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

Fórmula Química 449



A uma solução de 1,294 g de 6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldeído (Exemplo 42b), 680 mg de 4-aminobenzonitrila, 1,3 g de MS3A e 355 mg de $Yb(OTf)_3$ em 20 ml de THF foram adicionados 1,2 ml de cianeto de trimetilsilila, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida.

A uma solução deste composto em 15 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 foram adicionados 5 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-(4-cianofenilamino)-2-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidrobenzo[b][1,4]dioxepin-7-il)tioacetamida.

A uma solução deste composto em 20 ml de acetonitrila foi adicionado 1 g de $Me_3O^+BF_4^-$, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Após adicionar 6 g de dióxido de manganês a uma solução do resíduo em 10 ml de acetato de etila, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura reacional foi filtrada através de celi-

te, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 20 ml de tolueno foram adicionados 3 ml de 2,4,6-colidina e 1,5 ml de cloroformiato de metila, e a mistura foi agitada a 80°C durante 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar a mistura reacional, 0,5 N de ácido clorídrico foi adicionado e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (1,263 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

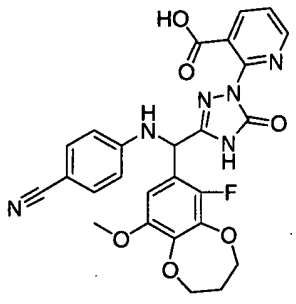
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,31-2,34 (m, 2H) 2,34 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 4,45 (t,J=5,6 Hz, 2H) 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ2,23-2,27 (m, 2H) 2,48 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,26 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 4,32-4,38 (m, 2H) 6,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(176b) ácido 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}nicotínico

Fórmula Química 450



Após adicionar 84 mg de ácido 2-hidrazinonicotínico e 153 µl de trietilamina a uma solução de 229 mg de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico em 15 ml de THF, a mistura foi aquecida durante 48 horas a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 8

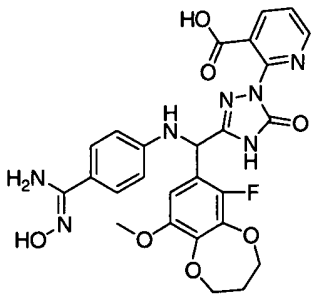
ml de DMF, e em seguida 153 µl de trietilamina foram adicionados e a mistura foi aquecida durante 24 horas a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo foi em seguida dissolvido em 10 ml de metanol. Após adicionar 144 µl de ácido acético e 251 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, 50 ml de água foram adicionados à mistura reacional e extração foi realizada com 200 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (146 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,18-2,25 (m, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,13-4,28 (m, 4H) 5,93 (s, 1H) 6,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,56 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz,1H) 8,49 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H) 8,66 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H)

(176c) ácido 2-(3-{(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7- il)-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)nicotínico.

Fórmula Química 451



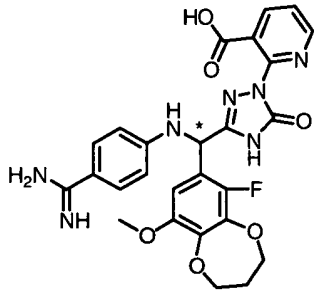
Após adicionar 114 mg de cloreto de hidroxilamônio e 267 µl de trietilamina a uma solução de 146 mg de ácido 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}nicotínico em 10 ml de metanol, a mistura foi aquecida durante 28 horas a 60°C. Após resfriar a mistura reacional, ela foi purificada

por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (61 mg) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,18-2,25 (m, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,13-4,28 (m, 4H) 5,96 (s, 1H) 6,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,59 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H) 8,41 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H) 8,68 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H).

(176d) Ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}nicotínico.

Fórmula Química 452



A uma solução de 61 mg de ácido 2-(3-{(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)nicotínico em 6 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 60 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 60°C durante 30 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Em resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de celite e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}nicotínico.

Espectro de massa (ESI)m/z: 550 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (9,6 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,17-2,25 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,10-4,30 (m,

4H) 5,96 (s, 1H) 6,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,54 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,30 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H) 8,66 (dd, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H)

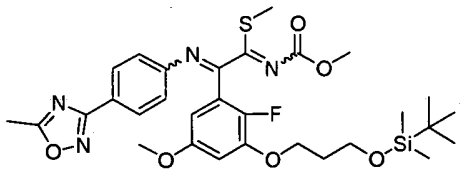
Tempo de retenção de HPLC: 24 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 177:

Acetato de ácido 5-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

(177a) Éster metílico de ácido (2-{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico.

Fórmula Química 453



Após adicionar 313 mg de carbonato de césio e 0,257 ml de (3-bromopropóxi)-t-butildimetilsilano a uma solução de 339 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (3d)) em 8 ml de DMF, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Em seguida, 100 ml de água foram adicionados à mistura reacional e extração foi realizada com 300 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (413 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

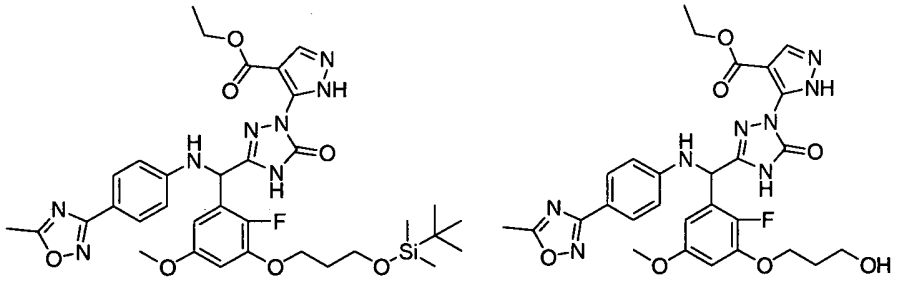
δ 0,01 (s, 6H) 0,87 (s, 9H) 1,95 (quint, J = 6,6 Hz, 2H) 2,57 (s,

3H) 2,64 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,66 (s, 3H) 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 4,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 6,12 (dd, J = 4,5, 3,6 Hz, 1H) 6,51 (dd, J = 6,9, 3,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

δ 0,06 (s, 6H) 0,92 (s, 9H) 2,04 (quint, J = 6,6 Hz, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,67 (s, 3H) 3,52 (s, 3H) 3,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 3,85 (s, 3H) 4,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 6,72 (dd, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H) 6,97 (dd, J = 4,5, 3,5 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H)

(177b) Éster etílico de ácido 5-[3-({3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il]-1H-pirazol-4-carboxílico e éster etílico de ácido 5-(3-{[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 454



Uma solução de 87 mg de biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (157b)), 206 mg de éster metílico de ácido (2-{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico e 0,160 ml de trietilamina em 10 ml de DMF foi agitada a 85°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 7 ml de metanol, e em seguida 205 mg de cianotriboridrato de sódio, 0,113 ml de ácido acético e 0,5 g de MS3A foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados, e a camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de salmoura saturada naquela ordem e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado, o filtrado foi concentra-

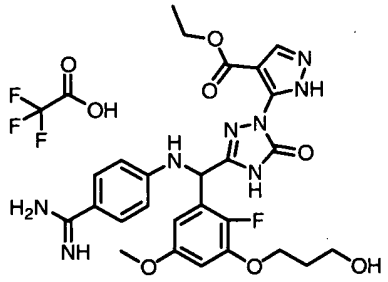
do sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (acetato de etila-metanol) para fornecer o composto do título (53 mg, 64 mg, respectivamente).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,01 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 1,95 (quint, J = 6,5 Hz, 2H) 2,55 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H) 4,04 - 4,15 (m, 4H) 5,90 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 7,2, 2,9 Hz, 1H) 6,62 (dd, J = 5,4, 2,9 Hz, 1H) 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,21 (s, 1H)

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 1,97 (quint, J = 6,5 Hz, 2H) 2,55 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 3,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H) 4,06-4,15 (m, 4H) 5,88 (s, 1H) 6,60 (s, 1H) 6,61 (s, 1H) 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,21 (s, 1H).

(177c) trifluoroacetato de éster etílico de ácido 5-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 455



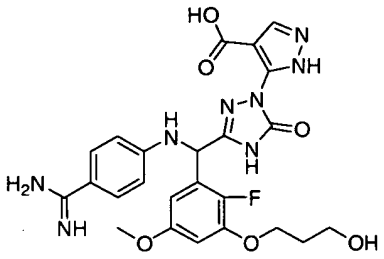
A uma solução de 53 mg de éster etílico de ácido 5-[3-({3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il]-1H-pirazol-4-carboxílico e 64 mg de éster etílico de ácido 5-(3-{[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico em 6 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados 150 mg de pó de ferro, e a mistura foi agitada a 62,5°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, a mistura reacional foi filtrada através de celite e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético).

o composto do título (54,9 mg) foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,99 (quint, J = 6,2 Hz, 2H) 3,74 (t, J = 6,2 Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H) 4,15-4,20 (m, 2H) 5,88 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 6,8, 2,9 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,25 (s, 1H)

(177d) ácido 5-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico .

Fórmula Química 456



Após adicionar 38 µl de trietilamina, 0,3 mg de 4-dimetilaminopiridina e 46 mg de dicarbonato de di-t-butila a uma solução de 55 mg de trifluoroacetato de éster etílico de ácido 5-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico em 6 ml de um solvente misto de acetonitrila:DMF = 2:1, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e em seguida 1 ml de metanol e 1 ml de uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 1N foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. Após adicionar 5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 à mistura reacional, ela foi agitada e aquecida a 50°C durante 15 horas. A mistura foi resfriada e em seguida diretamente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 16 mg do composto do título.

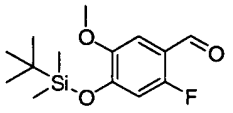
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,99 (quint, J = 6,2 Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 3,74 (t, J = 6,2 Hz, 2H) 4,12 (t, J = 6,2 Hz, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 4,9,2,9 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,03 (s, 1H).

Exemplo 178: Ácido (R) e (S)-2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-4-(2-

hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico

(178a) 4-(t-butildimetilsilanilóxi)-2-flúor-5-metoxibenzaldeído

Fórmula Química 457

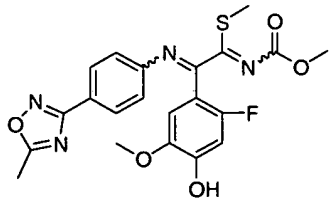


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (4a), exceto que 2-flúor-4-hidróxi-5-metoxibenzaldeído [CAS Nº 79418-77-2] e t-butilclorodimetilsilano foram utilizados em lugar de respectivamente 3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído e clorotriisopropilsilano, para fornecer o composto do título como um óleo incolor.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,15 (s, 6H) 0,99 (s, 9H) 3,87 (s, 3H) 6,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 10,17 (s, 1H)

(178b) Éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 458



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (4b)-(4c), exceto que 4-(t-butildimetilsilanilóxi)-2-flúor-5-metoxibenzaldeído foi usado em lugar de 3-metóxi-5-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (4b), para fornecer o composto do título como um sólido amarelo.

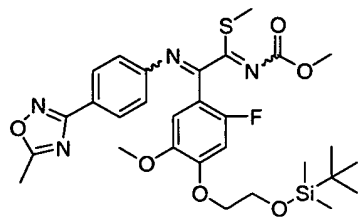
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,31 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,32 (s, 1H) 6,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,07-7,10 (m, 2H) 7,86-7,89 (m, 2H)

δ 2,46 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 5,39 (s, 1H) 6,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,8$_{1-6}$,83 (m, 2H) 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,98-8,01 (m, 2H)

(178c) Éster metílico de ácido (2-{4-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico

Fórmula Química 459



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (3e), exceto que éster metílico de ácido {2-(2-flúor-4-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e (2-bromoetóxi)-t-butildimetilsilano foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico e 1-flúor-2-iodoetano, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo.

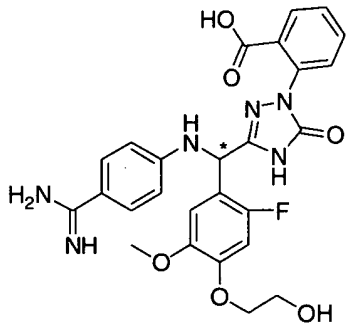
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 0,05 (s, 6H) 0,88 (s, 9H) 2,47 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,82-3,86 (m, 4H) 6,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 0,09 (s, 6H) 0,89 (s, 9H) 2,32 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 6,60 (d, J = 12,4 Hz, 1H) 7,10 (d,J=8,4 Hz, 2H) 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(178d) Ácido (R) e (S)-2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-4-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico

Fórmula Química 460



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3f)-(3h), exceto que éster metílico de ácido (2-{4-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-

metilsulfaniletilideno)carbâmico e cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (3f) e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (3f), para fornecer o composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,78-3,84 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 3,96-4,12 (m, 2H) 5,89 (s, 1H) 6,80-6,88 (m, 3H) 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,34-7,46 (m, 3H) 7,54-7,62 (m, 2H) 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H)

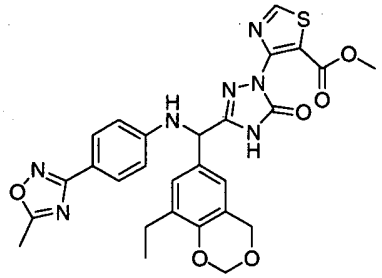
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 179:

Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(179a) Éster metílico de ácido 4-(3-{(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 461



Após adicionar 71 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo (162c)) e 300 µl de trietilamina a uma solução de 198 mg de éster metílico de ácido [2-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (27b)) em 6 ml de THF, a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em 6 ml de

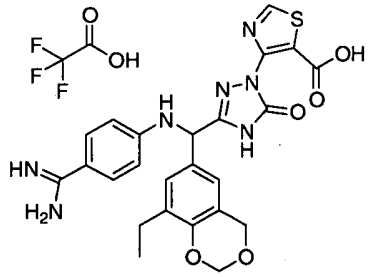
DMF, e em seguida 0,3 ml de trietilamina foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C durante 6 horas.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 2,2 ml de um solvente misto de THF:metanol:ácido acético = 5:5:1. Após adicionar 0,2 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (179 mg) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 576 $(M+H)^+$

(179b) trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 462



Após dissolver 179 mg de éster metílico de ácido 4-(3-{(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico em 2 ml de metanol, foi adicionado 0,5 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após adicionar 0,5 ml de 5N de ácido clorídrico à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

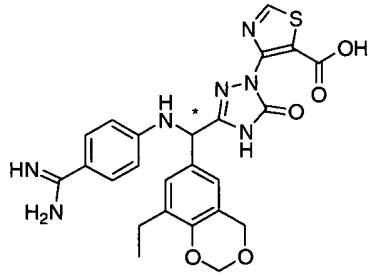
O resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1,3 ml de ácido a-

cético e 1 ml de água, e em seguida 200 mg de pó de ferro foram adicionados e a mistura foi agitada a 60°C durante 20 horas. Após adicionar 0,4 ml de ácido trifluoroacético à mistura reacional, ela foi filtrada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 143 mg do composto do título como um sólido branco.

Espectro de massa (ESI)m/z: 522 $(M+H)^+$

(179c) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 463



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução ótica de 143 mg de trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-etil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico, e o primeiro enantiômero de eluição (30,36 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 4,85-4,89 (m, 2H) 5,25 (s, 2H) 5,53 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,88 (s, 1H)

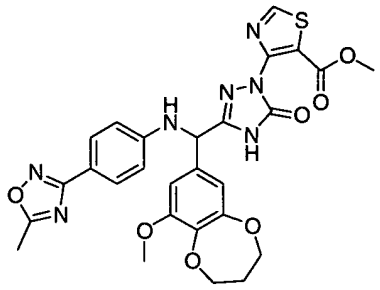
Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 180: Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(180a) Éster metílico de ácido 4-(3-{(9-metóxi-3,4-diidro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 464



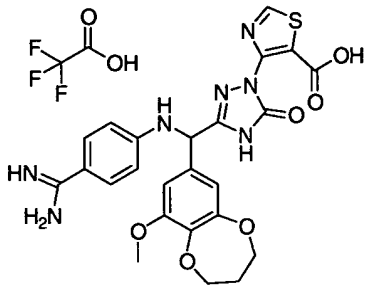
Após adicionar 55 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo (162c)) e 300 µl de trietilamina a uma solução de 160 mg de éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo 30c) em 5 ml de THF, a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de DMF, e em seguida 0,3 ml de trietilamina foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C durante 6 horas.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 2,2 ml de um solvente misto de THF:metanol:ácido acético = 5:5:1. Após adicionar 0,2 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (135 mg) como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 592 $(M+H)^+$

(180b) trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 465



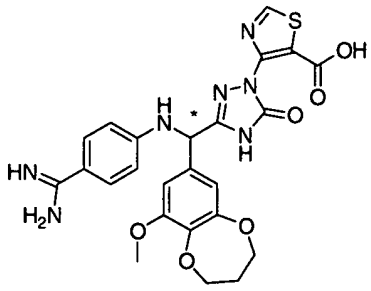
Após dissolver 135 mg de éster metílico de ácido 4-(3-{(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico em 2 ml de metanol, 0,5 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após adicionar 0,5 ml de 5N de ácido clorídrico à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1,3 ml de ácido acético e 1 ml de água, e em seguida 150 mg de pó de ferro foram adicionados e a mistura foi agitada a 60°C durante 20 horas. Após adicionar 0,4 ml de ácido trifluoroacético à mistura reacional, ela foi filtrada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 109 mg do composto do título como um sólido branco.

Espectro de massa (ESI)m/z: 538 $(M+H)^+$

(180c) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 466



Uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 foi utilizada para resolução

ótica de 109 mg de trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico, e o primeiro enantiômero de eluição (30,53 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

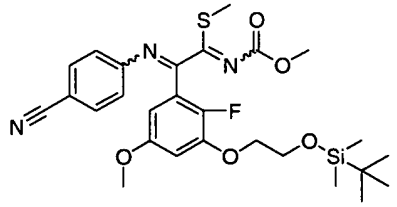
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,11-2,20 (m, 2H) 3,83 (s, 3H) 4,10-4,19 (m, 4H) 5,52 (s, 1H) 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,88 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 22 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 181: acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

(181a) Éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico

Fórmula Química 467



Após adicionar 1,8 g de carbonato de potássio e 3 g de (2-bromoetóxi)-t-butildimetilsilano a uma solução de 3,45 g de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (163b)) em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada a 50°C durante 5 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (3,73 g, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

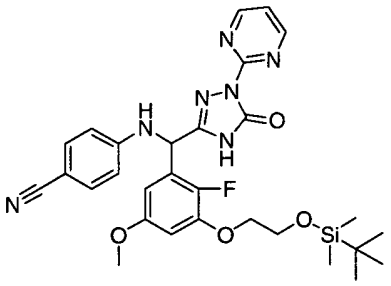
δ 0,05 (s, 6H) 0,88 (s, 9H) 2,47 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 6,13-6,17 (m, 1H) 6,53 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 0,10 (s, 6H) 0,90 (s, 9H) 2,33 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 6,74 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,90-6,94 (m, 1H) 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 560 $(M+H)^+$

(181b) 4-[({3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzonitrila

Fórmula Química 468



Após adicionar 600 mg de 2-hidrazinopirimidina e 1,5 ml de trietilamina a uma solução de 3,2 g de éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico em 30 ml de THF, a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Em seguida, 30 ml de metanol e 4,5 ml de ácido acético foram adicionados à mistura reacional. Após em seguida adicionar 3 g de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura reacional. Após lavar a camada orgânica com água e salmoura saturada, ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (3,4 g, produto bruto) como um sólido amarelo-claro.

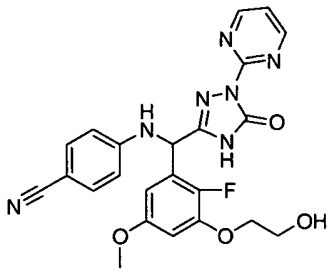
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,08 (s, 6H) 0,87 (s, 9H) 3,65 (s, 3H) 3,94 - 4,01 (m, 2H) 4,07-4,12 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H)

7,45 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 592 $(M+H)^+$

(181c) 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzonitrila

Fórmula Química 469



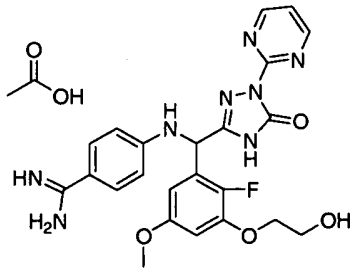
Após dissolver 3,4 g de 4-[({3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzonitrila em 100 ml de ácido acético, 5 ml de água foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 50°C. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (2,25 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 478 $(M+H)^+$

(181d) Acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 470



A uma solução de 2,25 g de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzonitrila em 30 ml de piridina foram adicionados 1,5 ml de

trietilamina e 30 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio, e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, ácido acético foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi novamente concentrada.

O resíduo foi lavado com um solvente misto de acetato de etila-metanol para fornecer 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)tiobenzamida (2,00 g) como um sólido amarelo-claro.

Após suspender 2 g deste composto em 25 ml de acetonitrila, 652 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, 315 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram novamente adicionados e agitação foi continuada durante 30 minutos. Em seguida, 20 ml de isopropanol e 0,83 ml de 1,1,3,3-tetrametildissilazano foram adicionados à mistura reacional, que foi em seguida agitada durante a noite a 60°C. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (1,128 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,82-3,94 (m, 2H) 4,02-4,16 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57-6,70 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

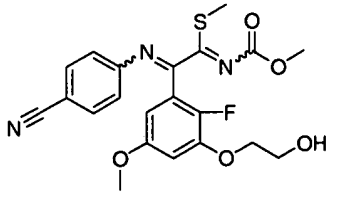
Espectro de massa (ESI)m/z: 495 $(M+H)^+$

Exemplo 182:

Trifluoroacetato de ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

(182a) Éster metílico de ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 471



Após adicionar 0,09 ml de ácido acético e 1,3 ml de TBAF (1,0

M, solução de THF) a uma solução de 616 mg de éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico (Exemplo (181a)) em 5 ml de THF, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura reacional, e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (394 mg, mistura isomérica) como um sólido amarelo-claro.

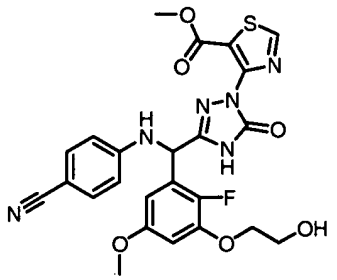
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 2,47 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,90-3,96 (m, 2H) 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 6,16 (t, J = 3,2 Hz, 1H) 6,54 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

δ 2,34 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,96-4,01 (m, 2H) 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 6,73 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H) 6,97 (t, J = 3,2 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

(182b) Éster metílico de ácido 4-(3-{(4-cianofenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 472



Após adicionar 153 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo (162c)) e 600 µl de trietilamina a uma solução de 394 mg de éster metílico de ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico em 6 ml de THF, a mistura foi agitada a 60°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi dissolvido

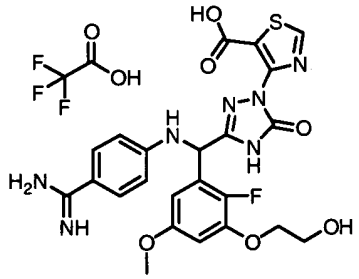
em 5 ml de DMF, 600 µl de trietilamina foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 85°C.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 10 ml de um solvente misto de metanol:THF = 1:1. Após adicionar 500 µl de ácido acético e 700 mg de cianotriboridrato de sódio à solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional e extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (375 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,60-6,62 (m, 1H) 6,66-6,70 (m, 1H) 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 9,15 (s, 1H)

(182c) trifluoroacetato de ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 473



Após dissolver 375 mg de éster metílico de ácido 4-(3-{(4-cianofenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico em 10 ml de THF, 694 µl de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Após novamente adicionar 800 µl de 5N de ácido clorídrico e água à mistura reacional, extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agen-

te dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 8 ml de etanol foram adicionados 241 mg de cloreto de hidroxilamônio e 677 µl de trietilamina, e a mistura foi agitada a 70°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 10 ml de ácido acético. Após adicionar 0,5 ml de anidrido acético e 100 mg de 10% de paládio-carbono (hidroso) à solução, a mistura foi agitada durante 2 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (260 mg).

Espectro de massa (ESI)m/z: 544 $(M+H)^+$

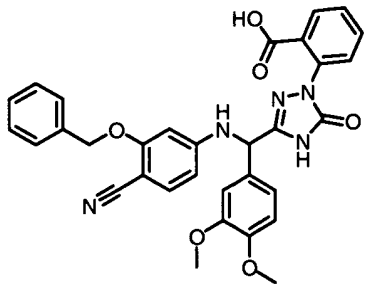
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,88 (br.s, 2H) 4,10 (br.s, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,59-6,61 (br.s, 1H) 6,68 (br.d, J = 6,8 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,28 (br.s, 1H) 8,80 (br.s, 1H) 9,13 (s, 1H)

Exemplo 183:

Ácido 2-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

(183a) ácido 2-{3-[(3-benzilóxi-4-cianofenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 474



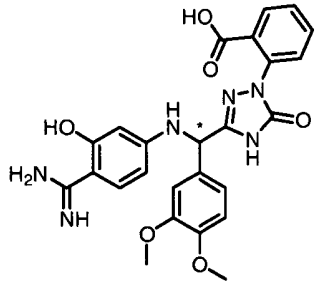
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (37a)-(37b), exceto que 2-benzilóxi-4-aminobenzonitrila [CAS Nº 284044 - 40-2] foi usado em lugar de 2-flúor-4-aminobenzonitrila no Exemplo (37a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 3,76 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 5,11 (d, J = 3,6

Hz, 2H) 5,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,43 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H) 6,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,30-7,47 (m, 9H) 7,62 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H) 7,78 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H)

(183b) Ácido 2-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico

Fórmula Química 475



Após adicionar 72 mg de cloreto de hidroxilamônio e 203 µl de trietilamina a uma solução de 120 mg de ácido 2-{3-[(3-benzilóxi-4-cianofenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico em 3 ml de etanol, a mistura foi agitada a 70°C durante 36 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida concentrada.

O resíduo foi dissolvido em 4 ml de ácido acético. Após adicionar 0,4 ml de anidrido acético e 25 mg de 10% de paládio-carbono (hidroso) a esta solução, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 9 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. Em seguida, 25 mg de 10% de paládio-carbono (hidroso) foram adicionados à mistura reacional, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer 30 mg de trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoil-3-hidroxifenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico como um sólido amarelo-claro.

Espectro de massa (ESI)m/z: 505 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna

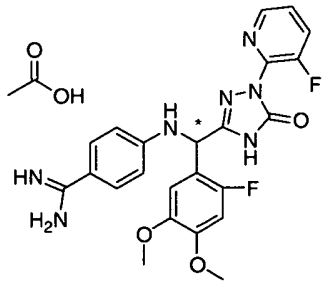
SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,59 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,84 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 5,39 (s, 1H) 6,44 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H) 6,75 (br.s, 1H) 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H) 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,39-7,47 (m, 4H) 7,68 (m, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 23 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 184: Acetato de (R) e (S)-4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 476



76 mg de acetato de 4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina. (Exemplo 125) foram oticamente resolvidos utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (33,78 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,51 (Sept, J = 4,0 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

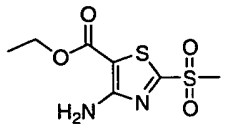
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo 185:

Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

(185a) Éster etílico de ácido 4-Amino-2-metanossulfoniltiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 477

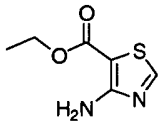


Após adicionar 41,8 g de éster etílico de ácido 4-amino-2-metilsulfaniltiazol-5-carboxílico [CAS Nº 39736-29-3] a 3 litros de um solvente misto de água:metanol = 1:1 em temperatura ambiente, 352 g de Oxone® foram adicionados a ele em pequenas porções durante um período de 15 minutos com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida vertida em uma mistura de 8 litros de acetato de etila e 5 litros de água. A camada orgânica foi lavada com 5 litros de água e 3 litros de salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (34,5 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,36 (t, J = 7,5 Hz,3H) 3,29 (s, 3H) 4,34 (q,J=7,5 Hz, 2H) 6,00 (br.s, 2H).

(185b) Éster etílico de ácido 4-Aminotiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 478

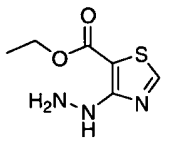


A 1 litro de uma solução de solvente misto de metanol:THF = 1:1 contendo 34,5 g de éster etílico de ácido 4-amino-2-metanossulfoniltiazol-5-carboxílico , 10,4 g de boroidreto de sódio foram adicionados em pequenas porções durante um período de 20 minutos em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida foi despejada em 8 litros de acetato de etila e 4 litros de água. A camada orgânica foi lavada com 3 litros de água e 3 litros de salmoura saturada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila novamente. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (19,3 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 4,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H) 5,87 (br.s, 2H) 8,54 (s, 1H)

(185c) Éster etílico de ácido 4-Hidrazinotiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 479



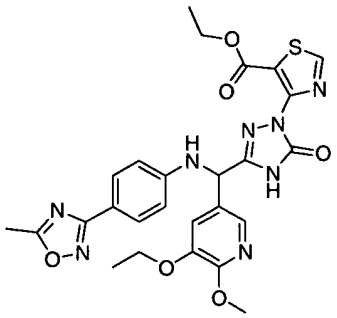
A 100 ml de uma solução de ácido clorídrico concentrado contendo 19,3 g de éster etílico de ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico, 12 ml de uma solução aquosa de 8,5 g de nitrito de sódio foram adicionados gota a gota a 0 a 5°C. Esta mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e em seguida 120 ml de uma solução de ácido clorídrico concentrado contendo 84,9 g de cloreto estanoso foram adicionados gota a gota a ela a 0 a 10°C. A mistura foi novamente agitada na mesma temperatura durante 2 horas e em seguida agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi cuidadosamente adicionado a 2 litros de uma uma suspensão de acetato de etila contendo 500 g de carbonato de potássio e 100 g de celite com agitação. Além disso, a substância filtrada foi adicionada a esta suspensão de acetato de etila, e em seguida a suspensão foi tornada básica com 150 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N. A mistura foi deixada descansar, e em seguida a maioria do sobrenadante (camada orgânica A: 1,5 litros) foi coletada. A suspensão restante foi filtrada através de celite, e a celite foi lavada com 1 litro de acetato de etila e 500 ml de água. O filtrado foi separado em camada orgânica B e camada aquosa A. Acetato de etila (1 litro) e sulfato de magnésio anidroso foram adicionados à substância filtrada, e a mistura foi agitada e em seguida filtrada. Camada aquosa A foi reextraída com o filtrado resultante. Lavagem da substância filtrada e reextração da camada aquosa A foram repetidas 4 vezes da mesma maneira. Camada orgânica A e camada orgânica B foram combinadas com as camadas orgânicas obtidas, e a mistura foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-metanol) para fornecer

o composto do título (11,9 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 4,14 (br.s, 2H) 4,30 (q, J = 7,5 Hz, 2H) 7,55 (br.s, 1H) 8,60 (s, 1H)

(185d) Éster etílico de ácido 4-(3-{(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 480

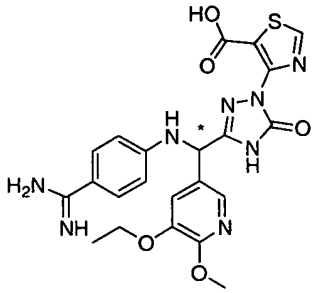


A 4 ml de uma solução de DMF contendo 117 mg de éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo 160a), 52 mg de éster etílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico e 0,038 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol e 0,05 ml de ácido acético, e em seguida 125 mg de cianotriboridrato de sódio foram novamente adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, e em seguida 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e em seguida com 50 ml de salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (65 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,59 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,08 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 4,25 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,69 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,84 (s, 1H) 9,16 (s, 1H).

(185e) Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 481



A 2 ml de uma solução de metanol contendo 64 mg de éster etílico de ácido 4-(3-{(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico, 500 µl de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e 6 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 e 62 mg de pó de ferro foram adicionados a ela. A mistura foi agitada a 60°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e em seguida foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (10,3 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,78 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 8,90 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 27 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

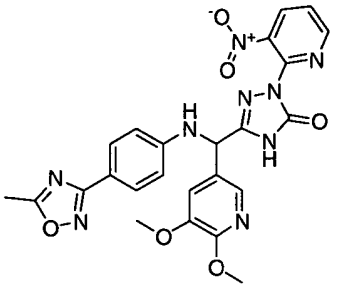
Exemplo 186:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-

[1,2,4]triazol-3-il]-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]amino}benzamidina

(186a) 5-{(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 482

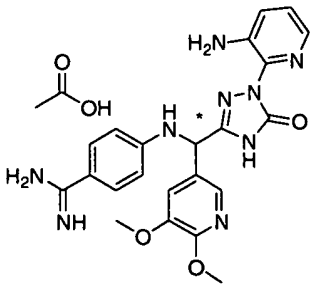


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (34a), exceto que éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (169a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,58 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 4,05 (s, 3H) 5,73 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,65 (dd, J = 7,5, 3,4 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 8,48 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H) 8,77 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H).

(186b) Acetato de 4-{[(R) e (S)-[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 483



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (34a), exceto que 5-{(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]triazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona foi usado em lugar de 5-{(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-

[1,2,4]triazol-3-ona, para fornecer trifluoroacetato de 4-{[[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]amino}benzamidina.

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (16,0 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 5,67 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,21 (dd, J = 7,9,4,5 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,83 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H)

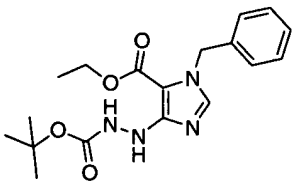
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 187:

Ácido 5-{3-[(R) ou (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico.

(187a) Éster etílico de ácido 3-Benzil-5-(N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-3H-imidazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 484



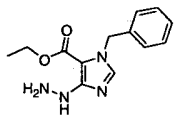
Uma solução aquosa (2 ml) de nitrito de sódio (869 mg) foi adicionada gota a gota a 10 ml de uma solução de ácido clorídrico a 35 % contendo 2,94 g de éster etílico de ácido 5-amino-3-benzil-3H-imidazol-4-carboxílico [CAS Nº 169616-29-9] a 0 a 5°C. Esta solução de mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e em seguida 10 ml de solução de ácido clorídrico concentrado contendo 9,1 g de cloreto estanoso foram adicionados gota a gota a ela a 0 a 10°C. A mistura foi novamente agitada na mesma temperatura durante 2 horas. O precipitado foi coletado por filtração e lavado

com uma pequena quantidade de água. A este sólido, 100 ml de água e 100 ml de diclorometano foram adicionados. A mistura resultante foi tornada básica com carbonato de potássio, e em seguida 3,9 g de dicarbonato de di-t-butila foram adicionados a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas, e 400 ml de acetato de etila e 200 ml de água foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 200 ml de acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (3,71 g) como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,49 (s, 9H) 4,28 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 5,37 (s, 2H) 6,59 (br.s, 1H) 7,15 (m, 2H) 7,27-7,35 (m, 3H)

(187b) Éster etílico de ácido 3-Benzil-5-hidrazino-3H-imidazol-4-carboxílico

Fórmula Química 485



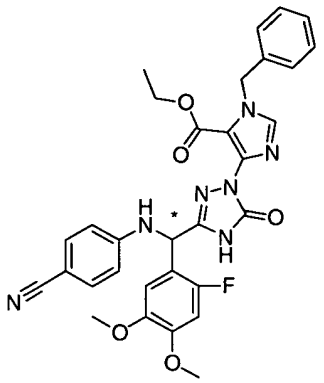
A 50 ml de uma solução de diclorometano contendo 3,7 g de éster etílico de ácido 3-benzil-5-(N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-3H-imidazol-4-carboxílico , 20 ml de ácido trifluoroacético foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e 100 ml de tolueno foram adicionados a ela. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 400 ml de acetato de etila, e a solução foi lavada com 200 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 2 N. A camada aquosa foi extraída com 200 ml de acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,65 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 4,22 (q, J = 7,2 Hz,

2H) 5,39 (s, 2H) 6,50 (br.s, 1H) 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 2H) 7,28-7,36 (m, 3H)

(187c) Éster etílico de ácido 3-Benzil-5-{3-[(R) e (S)-(4-cianofenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico

Fórmula Química 486



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (2a) a (2e), exceto que 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-3,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (2a), para fornecer éster metílico de ácido [2-(4-Cianofenilimino)-2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico .

A 8 ml de uma solução de DMF contendo 415 mg deste composto, 286 mg de éster etílico de ácido 3-benzil-5-hidrazino-3H-imidazol-4-carboxílico e 0,153 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 15 ml de metanol e 0,23 ml de ácido acético, e em seguida 628 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, e em seguida 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 20 ml de água e em seguida com 20 ml de salmoura saturada e foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer éster etílico de ácido 3-benzil-5-{3-[(4-cianofenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-

carboxílico (153 mg).

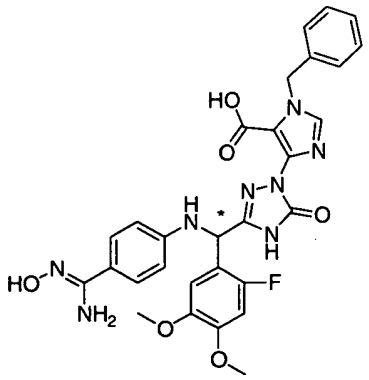
Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna CHIRALPAK AD-H , e o primeiro enantiômero de eluição (46 mg) do composto do título foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,10 (m, 2H) 5,59 (s, 2H) 5,87 (s, 1H) 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 10,2 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H) 7,22 (br.d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,26-7,34 (m, 3H) 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,01 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 23 minutos (Nome da Coluna: CHIRALPAK AD-H, 20 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: acetato de etila/heptano = 1/1, Taxa de eluição: 10 ml / minuto)

(187d) Ácido 3-benzil-5-(3-{(R) ou (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[(4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]-metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

Fórmula Química 487



A 3 ml de uma solução de metanol contendo 45 mg de 3-benzil-5-{(R) ou éster etílico de ácido (S)-3-[(4-cianofenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (Exemplo (187c)), 0,4 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 5 N foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, e em seguida 0,4 ml de 5 N de ácido clorídrico foi adicionado a ela. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida.

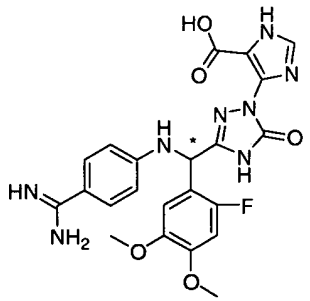
O resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol, e 52 mg de cloreto de hidroxilamônio e 0,126 ml de trietilamina foram adicionados a ele. A mis-

tura foi agitada a 65°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a adição das mesmas quantidades dos reagentes, a mistura foi novamente agitada a 65°C durante 24 horas. Após resfriar, a mistura reacional foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (34 mg) como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,76 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,65 (d, J = 14,9 Hz, 1H) 5,70 (d, J = 14,9 Hz, 1H) 5,84 (s, 1H) 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 6,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 7,23-7,31 (m, 5H) 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,74 (s, 1H).

(187e) Ácido 5-{3-[(R) ou (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico

Fórmula Química 488



A 6 ml de uma solução de etanol contendo 30 mg de ácido 3-benzil-5-(3-{(R) ou (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[(4-(N- hidroxicarbamimidoil)fenilamino]-metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (Exemplo (187d)), 10 mg de 5% de pó de paládio carbono e 94 mg de formiato de amônio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 60 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, a mistura reacional foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (0,36 mg) como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,88 (s, 1H) 6,85 (m, 3H) 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 7,62 (m, 3H).

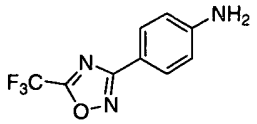
Exemplo 188:

Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-

diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

(188a) 4-(5-Trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina.

Fórmula Química 489



A 500 ml de uma solução de diclorometano contendo 10,2 g de éster t-butílico de ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil]carbâmico (Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8697), 8,8 ml de diisopropiletilamina e 8,6 ml de anidrido trifluoroacético foram adicionados a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 20 horas, e em seguida 500 ml de acetato de etila e 500 ml de água foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 200 ml de água e em seguida com 200 ml de salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster t-butílico de ácido [4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]carbâmico (9,6 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,55 (s, 9H) 6,66 (s, 1H) 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

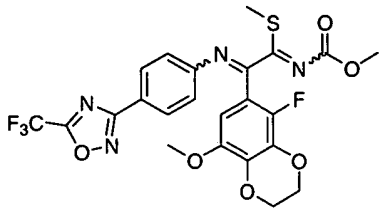
A 30 ml de uma solução de diclorometano contendo 9,6 g deste composto, 30 ml de ácido trifluoroacético foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e em seguida 500 ml de acetato de etila e 300 ml de uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 300 ml de água e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (6,8 g) como um sólido rosa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

(188b) Éster metílico de ácido [2-(5-Flúor-8-metóxi-2,3-

diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(5-trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 490



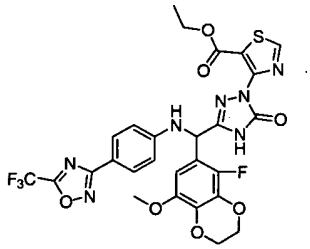
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (41d), exceto que 4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina foi usado em lugar de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, para fornecer o composto do título como um composto amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,34 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 4,36 (m,2H) 4,44 (m, 2H) 6,89 (d,J=9,2 Hz,1H) 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

(188c) Éster etílico de ácido 4-(3-{(5-Flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 491



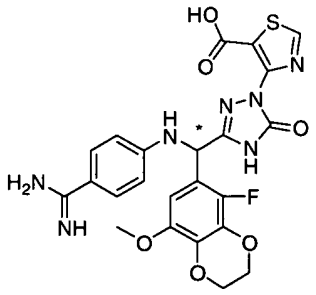
A 5 ml de uma solução de DMF contendo 113 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4- (5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, 40 mg de éster etílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo (185c)) e 0,030 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol e 0,035 ml de ácido acético, e 103 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, e em

seguida 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e em seguida com 50 ml de salmoura saturada e foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (57 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,27 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 4,29 (s, 4H) 5,93 (s, 1H) 6,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 9,15 (s, 1H).

(188d) Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 492



A 2 ml de uma solução de metanol contendo 57 mg de éster etílico de ácido 4-(3-{(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)- [4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico, 0,2 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e em seguida 2 ml de metanol, 2 ml de ácido acético, e 38 mg de pó de ferro foram adicionados a ela. A mistura foi agitada a 60°C durante 18 horas e em seguida a 65°C durante 6 horas, sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriar, a mistura reacional foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (2,9 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H) 4,29 (s, 4H) 5,85 (s, 1H) 6,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,86 (s, 1H)

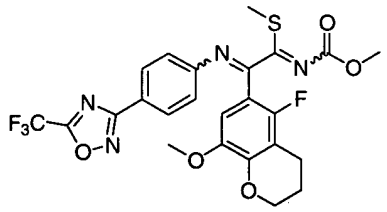
Tempo de retenção de HPLC: 29 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 189:

Ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman- 6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

(189a) Éster metílico de ácido [2-(5-Flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 493



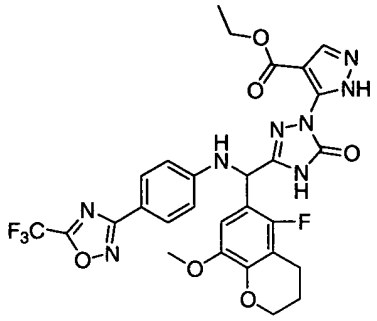
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (33d), exceto que 4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina (Exemplo (188a)) foi usado em lugar de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,05 (m, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,64 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H) 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H)

(189b) Éster etílico de ácido 5-(3-{(5-Flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 494

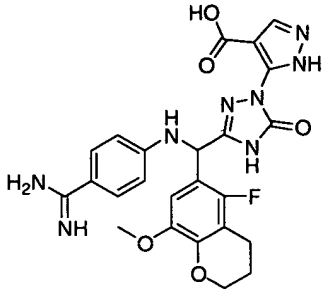


A 5 ml de uma solução de DMF contendo 160 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, 87 mg de biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (157b)) e 0,124 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 8 ml de metanol e 0,068 ml de ácido acético, e em seguida 187 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, e em seguida 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e em seguida com 50 ml de salmoura saturada e foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (39 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,97 (quint, J = 6,7 Hz, 2H) 2,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H) 3,66 (s, 3H) 4,12-4,19 (m, 4H) 5,88 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,24 (s, 1H)

(189c) ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman- 6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 495



Pó de ferro (64 mg) foi adicionado a 6 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo 74 mg de éster etílico de ácido 5-(3-{(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5- trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após filtração, a mistura reacional foi purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 22 mg de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

A uma solução de 22 mg deste composto em 1 ml de acetonitrila e 0,5 ml de DMF, 0,016 ml de trietilamina, 0,3 mg de 4-dimetilaminopiridina, e 0,091 ml de uma solução de acetonitrila de 1M de dicarbonato de di-t-butila foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo, 1 ml de metanol e 1 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas, e em seguida 2 ml de ácido acético, 1 ml de água, e 1 ml de metanol foram adicionados a esta mistura reacional. A mistura foi agitada a 50°C durante 15 horas. A mistura reacional foi resfriada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (7 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,00 (m, 2H) 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 5,86 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 6,5 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,99 (s,1H).

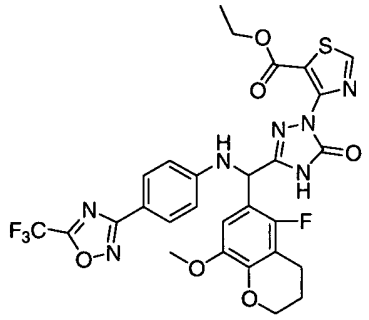
Exemplo 190:

Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-

6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

(190a) Éster etílico de ácido 4-(3-{(5-Flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 496



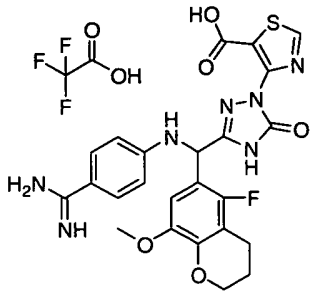
A 4 ml de uma solução de DMF contendo 111 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (189a)), 37 mg de éster etílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (Exemplo (185c)) e 0,031 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 20 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 4 ml de metanol e 0,032 ml de ácido acético, e em seguida 83 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, e em seguida 100 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados a ela. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e em seguida com 50 ml de salmoura saturada e foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (74 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 2,00 (tt, J = 7,0,5,6 Hz, 2H) 2,78 (t, J = 7,0 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 4,25 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 9,15 (s, 1H).

(190b) trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-

carboxílico.

Fórmula Química 497

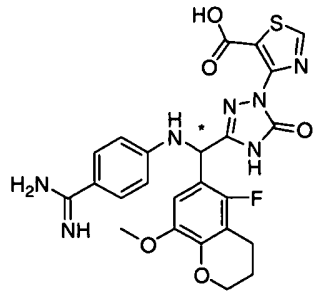


A 2 ml de uma solução de metanol contendo 74 mg de éster etílico de ácido 4-(3-{(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico , 0,5 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e em seguida 2 ml de ácido acético, 1,5 ml de água, e 74 mg de pó de ferro foram adicionados a ela. A mistura foi agitada a 60°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (34 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,00 (tt, J = 7,0,5,6 Hz, 2H) 2,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,29 (br.s, 1H) 8,78 (br.s, 1H) 9,14 (s, 1H).

(190c) Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 498



Trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)- (5-

flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (33 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,0 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,00 (tt, J = 7,0,5,3 Hz, 2H) 2,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 4,20 (t, J = 5,3 Hz, 2H) 5,87 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,87 (s, 1H)

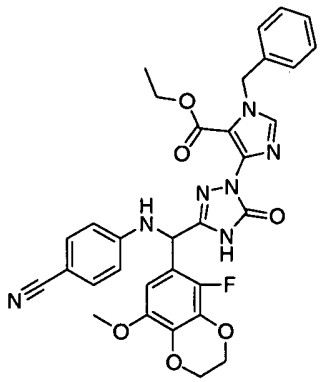
Tempo de retenção de HPLC: 26 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 191:

Trifluoroacetato de ácido 5-{3-[(R) ou (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico.

(191a) Éster etílico de ácido 3-Benzil-5-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 499



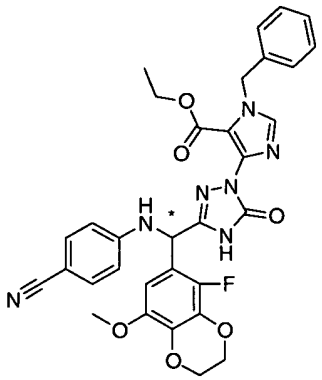
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (168b), exceto que éster etílico de ácido 3-benzil-5-hidrazino-3H-imidazol-4-carboxílico (Exemplo (187b)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,14 (m,

2H) 4,35 (s, 4H) 5,50 (s, 2H) 5,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H) 5,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H) 6,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H) 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,23-7,25 (m, 3H) 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H) 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,54 (s, 1H).

(191b) 3-Benzil-5-{3-[Éster etílico de ácido (R) e (S)-(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 500



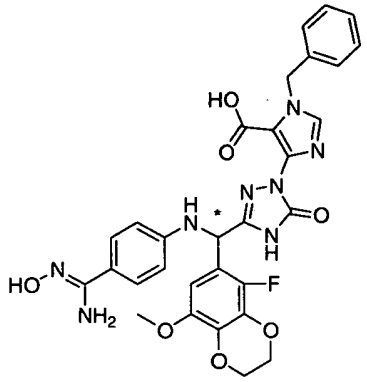
Éster etílico de ácido 3-Benzil-5-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (306 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna CHIRALPAK AD-H , e o segundo enantiômero de eluição (97 mg) do composto do título foi obtido como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,12 (m, 2H) 4,30 (m, 4H) 5,48 (d, J = 15,3 Hz, 1H) 5,53 (d, J = 15,3 Hz, 1H) 5,73 (s, 1H) 6,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,23 (m, 2H) 7,31-7,39 (m, 3H) 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,54 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 35 minutos (Nome da Coluna: CHIRALPAK AD-H, 20 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: acetato de etila/heptano = 6/4, Taxa de eluição: 10 ml / minuto).

(191c) Ácido 3-benzil-5-(3-{(R) ou (S)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol- 4-carboxílico

Fórmula Química 501

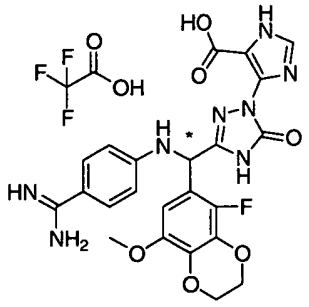


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (187d), exceto que 3-benzil-5-{3-[(R) ou éster etílico de ácido (S)-(4-cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (Exemplo (191b)) foi usado em lugar de 3-benzil-5-{(R) ou éster etílico de ácido (S)-3-[(4-cianofenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico no Exemplo (187d), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,75 (s, 3H) 4,28 (s, 4H) 5,65 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 5,69 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 5,84 (s, 1H) 6,63 (d, J = 5,7 Hz, 1H) 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,2$_{2-7}$,30 (m, 5H) 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,75 (s, 1H)

(191d) Trifluoroacetato de ácido 5-{3-[(R) ou (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 502



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (187e), exceto que ácido 3-benzil-5-(3-{(R) ou (S)-(5-flúor-8-metóxi-2,3- diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]metil}- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (Exemplo (191c)) e 0,1% de ácido trifluoroacético foram utilizados em lugar de respectivamenteÁcido

3-benzil-5-(3-{(R) ou (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[(4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]-metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico e 0,1% de ácido acético, para fornecer o composto do título como um sólido marrom.

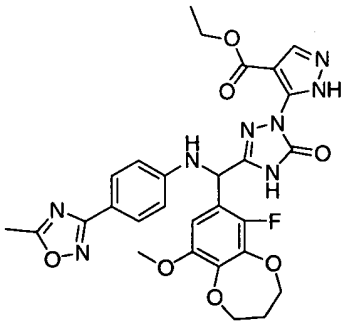
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,76 (s, 3H) 4,30 (s, 4H) 5,88 (s, 1H) 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,60 (s, 1H) 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Exemplo 192:

Acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol- 4-carboxílico.

(192a) Éster etílico de ácido 5-(3-{(6-Flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 503



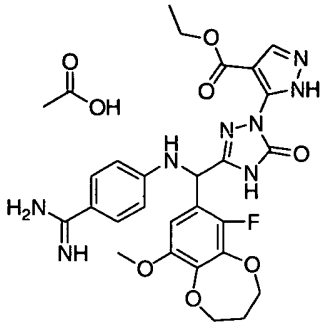
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1e) a (1f), exceto que éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (30c)) e biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (157b)) foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico e cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico no Exemplo (1e), para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI) m/z: 629 $(M+Na)^+$

(192b) Acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-

[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol- 4-carboxílico.

Fórmula Química 504



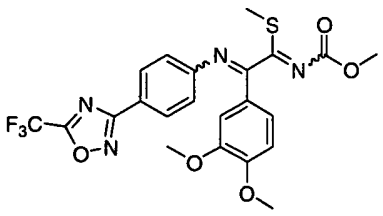
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que éster etílico de ácido 5-(3-{(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico e 0,1% de ácido acético foram utilizados em lugar de respectivamente ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico e 0,1% de ácido trifluoroacético, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,97 (s, 3H) 2,22 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,12-4,30 (m, 6H) 5,95 (s, 1H) 6,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,26 (s, 1H)

Exemplo 193: Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-tiazol-5-carboxílico.

(193a) Éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilsulfanil-2-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]etilideno}carbâmico.

Fórmula Química 505



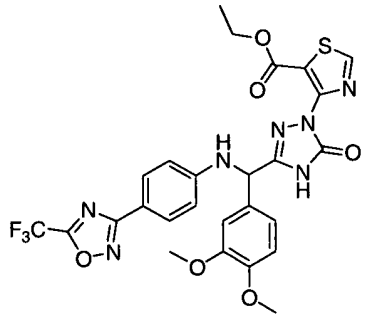
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1a) a (1d), exceto que 4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina (Exemplo (188a)) e 3,4-dimetoxibenzaldeído foram utilizados em lugar de respectivamente 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina e 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), para fornecer o composto do título

como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,34 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,30 (dd, J = 8,6,2,3 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

(193b) Éster etílico de ácido 4-(3-{(3,4-Dimetoxifenil)-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 506

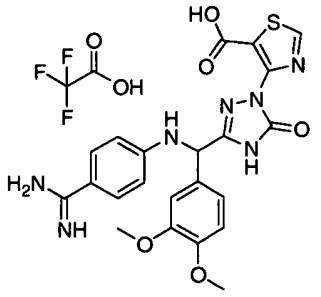


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (185d), exceto que éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilsulfanil-2-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]etilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 3,84 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 4,44 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,11 (dd, J = 8,2,1,8 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 9,16 (s, 1H).

(193c) Trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

Fórmula Química 507

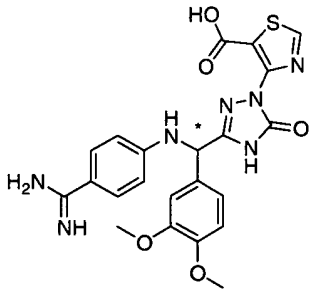


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (190b), exceto que éster etílico de ácido 4-(3-{(3,4-dimetoxifenil)-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico foi usado em lugar de éster etílico de ácido 4-(3-{(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4- (5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,82 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,60 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,3,1,8 Hz,1H) 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,90 (s, 1H).

(193d) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,4- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 508



Ácido 4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico (15 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (3,1 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,82 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,57 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 8,3,1,8 Hz,1H) 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,88 (s, 1H).

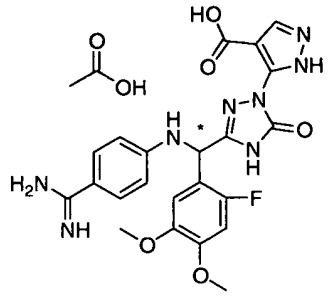
Tempo de retenção de HPLC: 23 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 194:

Acetato de ácido (R) e (S)-5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-

dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 509



Acetato de ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5 - dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (157e), 0,8 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (0,3 mg) do composto do título foi obtido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,98 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,92 (s, 1H) 6,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,98 (s, 1H)

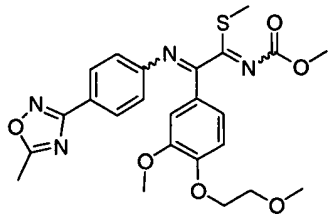
Tempo de retenção de HPLC: 20 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 195:

Ácido 3-(3-{(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

(195a) Éster metílico de ácido {2-[3-Metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 510

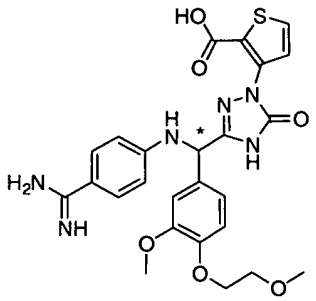


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (18e),

exceto que 1-bromo-2-metoxietano foi usado em lugar de iodoetano, para fornecer o composto do título.

(195b) Ácido 3-(3-{ (R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico

Fórmula Química 511



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (169b), exceto que éster metílico de ácido {2-[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

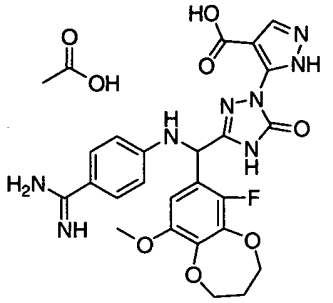
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,41 (s, 3H) 3,72-3,74 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,11-4,13 (m, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,06 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo 196:

Acetato de ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi -3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 512



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (157e), exceto que acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (192b)) foi usado em lugar de acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico, para fornecer o composto do título.

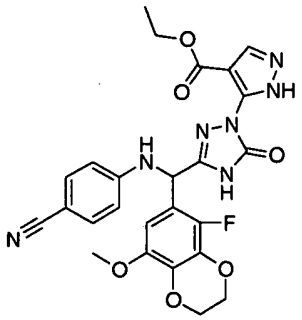
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 2,21 (m, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,08-4,30 (m, 4H) 5,90 (s, 1H) 6,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 8,01 (s, 1H).

Exemplo 197:

Trifluoroacetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

(197a) Éster etílico de ácido 5-{3-[(4-Cianofenilamino)-(5-flúor-8-metóxi- 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}- 1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 513



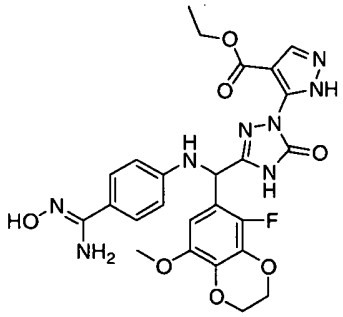
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (168b), exceto que biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-

carboxílico (Exemplo (157b)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,15 (m, 2H) 4,21 (s, 4H) 5,80 (s, 1H) 6,50 (br.s, 1H) 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,04 (s, 1H).

(197b) Éster etílico de ácido 5-(3-{(5-Flúor-8-metóxi-2,3- diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]metil}- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 514

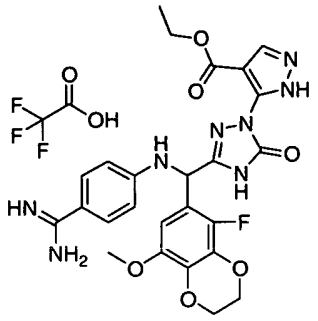


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (176c), exceto que éster etílico de ácido 5-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-flúor- 8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico foi usado em lugar de ácido 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(6-flúor-9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}nicotínico , para fornecer o composto do título como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 3,77 (s, 3H) 4,15 (m, 2H) 4,19 (m, 4H) 5,83 (s, 1H) 6,68 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,25 (s, 1H).

(197c) trifluoroacetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 515



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1g), exceto que 15 mg de éster etílico de ácido 5-(3-{(5-flúor-8-metóxi-2,3- diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico e 0,1% de ácido acético foram utilizados em lugar de respectivamente ácido 2-(3-{(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico e 0,1% de ácido trifluoroacético, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

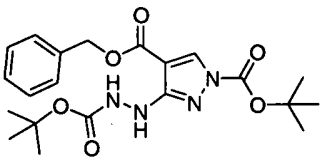
^{1}H-RMN (d_6-DMSO) δ 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 3,64 (s, 3H) 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 4,21-4,80 (m, 4H) 5,62 (s, 1H) 6,77 (d, J = 6,2 Hz,1H) 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,44 (br.s, 1H) 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Exemplo 198:

Acetato de ácido (R) ou (S)-5-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor- 3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

(198a) Éster 1-t-butílico de éster de 4-benzila de ácido 3-(N'-t-Butoxicarbonilhidrazino)pirazol-1,4-dicarboxílico.

Fórmula Química 516

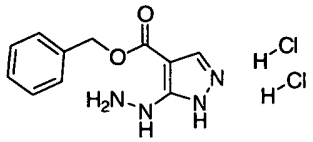


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (157a), exceto que éster benzílico de ácido 3-amino-1H-pirazol-4-carboxílico foi usado em lugar de éster etílico de ácido 3-amino-1H-pirazol-4-carboxílico, para fornecer o composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 1,60 (s, 18H) 5,29 (s, 2H) 6,56 (br.s, 1H) 7,21 (br.s, 1H) 7,43-7,42 (m, 5H) 8,32 (s, 1H).

(198b) biscloridrato de éster benzílico de ácido 5-Hidrazino-1H-pirazol- 4-carboxílico.

Fórmula Química 517

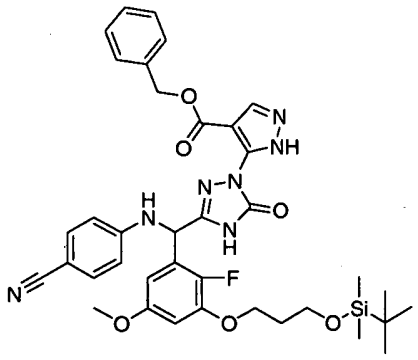


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (157b), exceto que éster 1-t-butílico de éster de 4-benzila de ácido 3-(N'-t-butoxicarbonilhidrazino)pirazol-1,4-dicarboxílico foi usado em lugar de éster etílico de ácido 3-(N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-1H-pirazol- 4-carboxílico, para fornecer o composto do título como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 5,29 (s, 2H) 7,30-7,44 (m, 5H) 8,08 (s, 1H).

(198c) Éster benzílico de ácido 5-{3-[{3-[3-(t-Butildimetilsilanilóxi)propóxi]- 2-flúor-5-metoxifenil}-(4-cianofenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 518



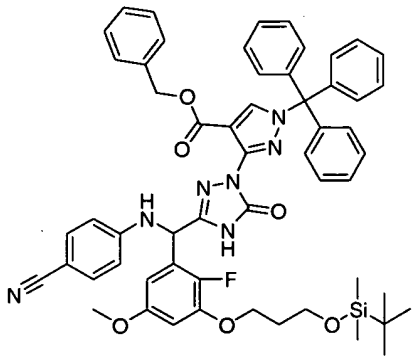
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (177b), exceto que éster metílico de ácido (2-{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]- 2-flúor-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico (Exemplo (163c)) e biscloridrato de éster benzílico de ácido 5-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido (2-{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico e biscloridrato de éster etílico de ácido 3-hidrazino-1H-pirazol-4-carboxílico, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,06 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,94 (quint, J = 6,5

Hz, 2H) 3,68 (s, 3H) 3,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H) 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H) 5,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H) 5,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H) 5,76 (s, 1H) 6,54 (t, J = 2,9 Hz, 1H) 6,58 (dd, J = 7,5,2,9 Hz, 1H) 6,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,27 (s, 5H) 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,25 (s, 1H).

(198d) Éster benzílico de ácido 3-{3-[{3-[3-(t-Butildimetilsilanilóxi)propóxi]- 2-flúor-5-metoxifenil}-(4-cianofenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il}-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 519

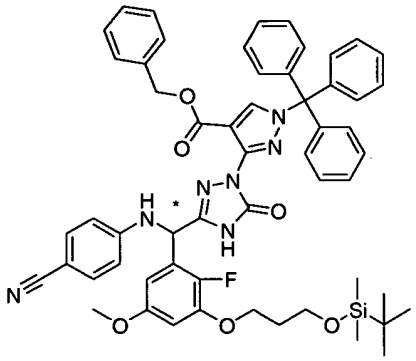


A 10 ml de solução de diclorometano contendo 259 mg de éster benzílico de ácido 5-{3-[{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]- 2-flúor-5-metoxifenil}-(4-cianofenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico , 0,060 ml de trietilamina e 109 mg de α-clorotrifenilmetano foram adicionados a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 hora e em seguida em temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, 150 ml de acetato de etila e 50 ml de água foram adicionados à mistura reacional. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e em seguida com 50 ml de salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (177 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,06 (s, 6H) 0,90 (s, 9H) 2,04 (m, 2H) 3,64 (s, 3H) 3,83 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 5,05 (d, J = 12,7 Hz, 1H) 5,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H) 5,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 5,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 6,30 (m, 1H) 6,50 (m, 1H) 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,11-7,25 (s, 20H) 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,98 (s, 1H).

(198e) Éster benzílico de ácido (R) e (S)-3-{3-[{3-[3- (t-Butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}- (4-cianofenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1-tritil- 1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 520



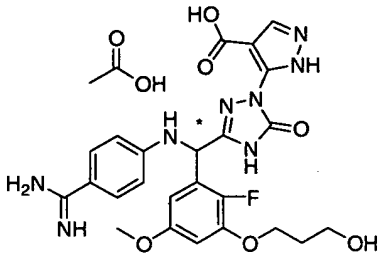
Éster benzílico de ácido 3-{3-[{3-[3-(t-Butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-(4-cianofenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxílico (177 mg) foi oticamente resolvido utilizando um coluna CHIRALPAK IA , e o segundo e-nantiômero de eluição (44 mg) do composto do título foi obtido como um só-lido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,00 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,93 (quint, J = 6,1 Hz, 2H) 3,64 (s, 3H) 3,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 5,07 (d, J = 12,4 Hz, 1H) 5,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H) 5,73 (s, 1H) 6,50 (dd,J=4,5,2,9 Hz, 1H) 6,50 (dd,J=7,4,2,9 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,11-7,34 (s, 20H) 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,92 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 35 minutos (Nome da Coluna: CHIRALPAK IA, 20 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: acetato de etila/heptano = 2/8, Taxa de eluição: 10 ml / minuto)

(198f) Acetato de ácido (R) ou (S)-5-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula Química 521



A 4 ml de uma solução de metanol contendo 44 mg de (R) ou éster benzílico de ácido (S)-3-{3-[{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-(4-cianofenilamino)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxílico (Exemplo (198e)), 32 mg de cloreto de hidroxilamônio e 0,063 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 15 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 6 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1. A solução resultante foi agitada a 60°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol, e em seguida 0,04 g de 10% de paládio carbono foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio de 4,5 kg/cm^2 durante 12 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (4 mg) como um sólido marrom.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 2,00 (quint, J = 6,1 Hz, 2H) 3,74 (s, 3H) 3,76 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,60 (dd, J = 4,8,2,9 Hz, 1H) 6,65 (dd, J = 7,2,2,9 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,04 (s, 1H)

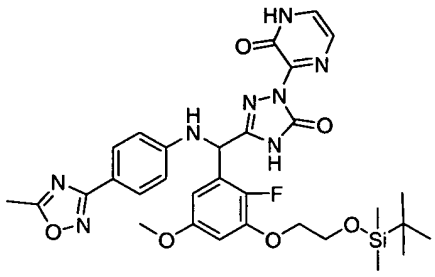
Exemplo 199:

Acetato de (R) e (S)-4-({[2-Flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4-diidropirazin-2-il)-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)-benzamidina.

(199a) 3-(3-{{3-[2-(t-Butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-

[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazin-2-ona

Fórmula Química 522



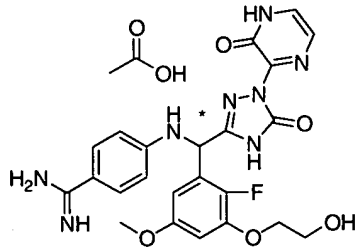
A 2ml de uma solução de diclorometano contendo 139 mg de (3-t-butoxipirazin-2-il)hidrazina (Exemplo (154a)), 2 ml de ácido trifluoroacético foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida 50 ml de tolueno foram adicionados a ela. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e 50 ml de metanol foi adicionado a ela. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com 10 ml de dietiléter e uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila a 4 N, e cloridrato de 3-hidrazino-1H-pirazin-2-ona foi coletado por filtração.

Cloridrato de 3-Hidrazino-1H-pirazin-2-ona (24 mg) e trietilamina (0,033 ml) foram adicionados a 3 ml de uma solução de DMF contendo 70 mg de éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico (Exemplo (200a)). A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 16 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol, e 58 mg de cianotriboridrato de sódio e 0,056 ml de ácido acético foram novamente adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A esta mistura reacional, 40 ml de acetato de etila e 20 ml de água foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com 20 ml de água e em seguida com 20 ml de salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (34 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,01 (s, 6H) 0,80 (s, 9H) 2,50 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 2H) 4,01 (t, J = 4,6 Hz, 2H) 5,86 (s, 1H) 6,52-6,57 (m, 2H) 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,30 (d, J = 4,1 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 4,1 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

(199b) Acetato de (R) e (S)-4-({[2-Flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4-diidropirazin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 523



Pó de ferro (55 mg) foi adicionado a 4,5 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo 34 mg de 3-(3-{{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 1-il)-1H-pirazin-2-ona. A mistura foi agitada a 65°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4-diidropirazin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina (5,9 mg).

Este composto (5,9 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,8 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,87 (t, J = 4,7 Hz, 2H) 4,08 (t, J = 4,7 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,63-6,65 (m, 2H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,47 (br.s, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,65 (br.s, 1H).

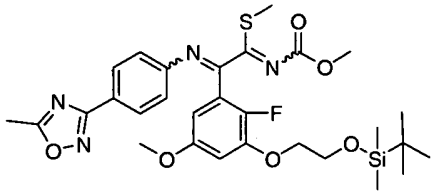
Tempo de retenção de HPLC: 21 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 200:

Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

(200a) Éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-Butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico

Fórmula Química 524



A 15 ml de uma solução de DMF contendo 522 mg de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (3d)), 173 mg de carbonato de potássio e 0,269 ml de (2-bromoetóxi)-t-butildimetilsilano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, e em seguida 25 ml de água e 25 ml de solução aquosa de cloreto de amônio saturada foram adicionados a ela. A mistura foi extraída com 150 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de água e em seguida com 50 ml de salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (210 mg).

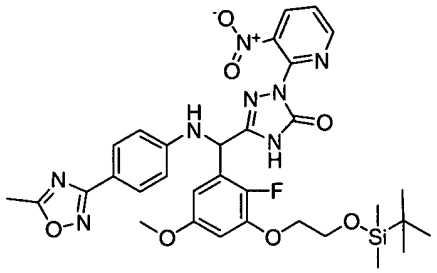
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 0,03 (s, 6H) 0,85 (s, 9H) 2,46 (s, 3H) 2,52 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,91 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 3,98 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 6,13 (dd, J = 3,8,2,8 Hz, 1H) 6,51 (dd, J = 7,2,2,8 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

δ 0,09 (s, 6H) 0,90 (s, 9H) 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,99 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 4,08 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 6,73 (dd, J = 7,2,2,8 Hz, 1H) 6,97 (dd, J = 3,8,2,8 Hz, 1H) 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

(200b) 5-{{3-[2-(t-Butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-[4- (5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)- 2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 525

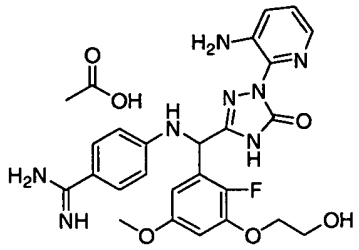


A 3 ml de uma solução de DMF contendo 70 mg de éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}- 2-[4-(5- metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico, 19 mg de (3-Nitropiridin-2-il)hidrazina e 0,017 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 16 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol, e 58 mg de cianotriboridrato de sódio e 0,056 ml de ácido acético foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A esta mistura reacional, 40 ml de acetato de etila e 20 ml de água foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com 20 ml de água e em seguida com 20 ml de salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (55 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,01 (s, 6H) 0,82 (s, 9H) 2,51 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,91 (m, 2H) 4,13 (m, 2H) 5,92 (s, 1H) 6,55-6,59 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,53 (dd, J = 7,8,4,7 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,48 (dd, J = 7,8,1,5 Hz, 1H) 8,66 (dd, J = 4,7,1,5 Hz, 1H).

(200c) Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 526



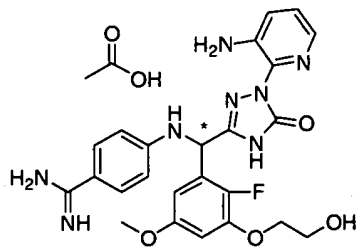
Pó de ferro (55 mg) foi adicionado a 4,5 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo 55 mg de 5-{{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona. A mistura foi agitada a 65°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (21 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,96 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,89 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 6,02 (s, 1H) 6,62 (dd, J = 4,8,3,1 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 7,5,3,1 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,23 (dd, J = 8,0,4,6 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 8,0,1,5 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,6,1,5 Hz, 1H).

Exemplo 201:

Acetato de 4-({(R) e (S)-[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 527



Acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina. (Exemplo (200c), 21 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro e-

nantiômero de eluição (9,1 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,96 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 4,09 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,6$_{2-6}$,67 (m, 2H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,21 (dd, J = 8,0,4,6 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 8,0,1,5 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,6,1,5 Hz, 1H).

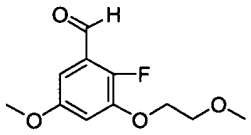
Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 202:

Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

(202a) 2-Flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)benzaldeído

Fórmula Química 528

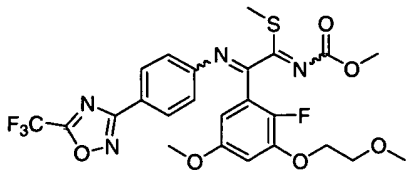


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (3e), exceto que 2-flúor-3-hidróxi-5-metoxibenzaldeído [CAS Nº 883576 - 31-6] e éter 2-bromoetilmetílico foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico e 1-flúor-2-iodoetano, para fornecer o composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,47 (s, 3H) 3,79 (m, 2H) 4,20 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 6,80-6,84 (m, 2H) 10,35 (s, 1H).

(202b) Éster metílico de ácido {2-[2-Flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-1-metilsulfanil-2-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]etilideno}carbâmico.

Fórmula Química 529



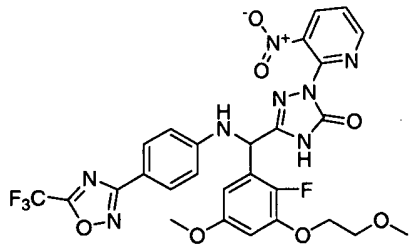
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1a) a (1d), exceto que 4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina (Exemplo (188a)) e 2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)benzaldeído foram utilizados em lugar de respectivamente 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina e 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Isômero principal:

δ 2,47 (s, 3H) 3,46 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,06 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 6,16 (t, J = 3,3 Hz, 1H) 6,52 (dd, J = 7,1,3,3 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

(202c) 5-{[2-Flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 530



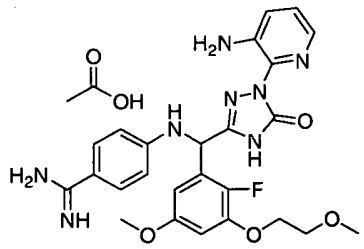
A 3 ml de uma solução de DMF contendo 86 mg de éster metílico de ácido {2-[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-1-metilsulfanil-2-[4- (5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]etilideno}carbâmico, 25 mg de (3-nitropiridin-2-il)hidrazina e 0,023 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 16 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de metanol, e 66 mg de cianotriboridrato de sódio e 0,085 ml de ácido acético foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A esta mistura reacional, 50 ml de acetato de etila e 20 ml de água foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com 20 ml de água e em seguida com 20 ml de salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O a-

gente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer o composto do título (55 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,41 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,74 (m, 2H) 4,15 (m, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,6$_{1-6}$,64 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,60 (dd, J = 8,0,4,5 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 8,46 (dd, J = 8,0,1,6 Hz, 1H) 8,72 (dd, J = 4,5,1,6 Hz, 1H).

(202d) Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 531



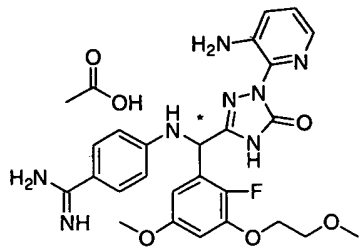
Pó de ferro (55 mg) foi adicionado a 4,5 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo 38 mg de 5-{[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-[4-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona. A mistura foi agitada a 65°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer o composto do título (25 mg).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,75 (m, 2H) 4,17 (m, 2H) 6,02 (s, 1H) 6,62 (dd, J = 4,0,2,9 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 6,6,2,9 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,22 (dd, 8,0,4,7 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 8,0,1,3 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,7,1,3 Hz, 1H)

Exemplo 203:

Acetato de 4-({(R) e (S)-[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 532



Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[2-flúor-3-(2-metoxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina. (24 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (9,5 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 3,74 (m, 2H) 4,15 (m, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,6$_{1-6}$,65 (m, 2H) 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,20 (dd, 8,1,4,5 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 8,1,1,3 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,5,1,3 Hz, 1H)

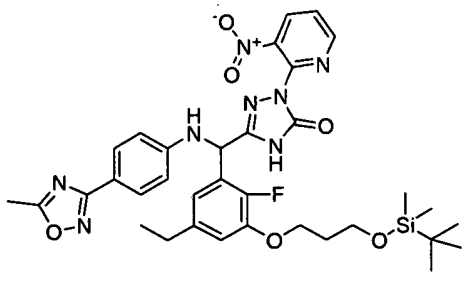
Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto)

Exemplo 204:

Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]-[5-etil-2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

(204a) 5-{{3-[3-(t-Butildimetilsililanilóxi)propóxi]-5-etil-2-fluorofenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Fórmula Química 533



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (135f), exceto que (3-bromopropóxi)-t-butildimetilsilano foi usado em lugar de 2-

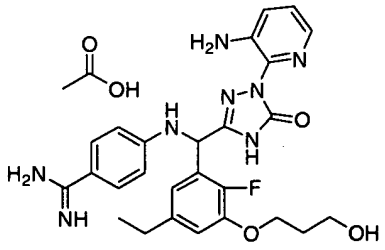
cloro-N,N-dimetilacetamida, para fornecer éster metílico de ácido {2-{3-[3-(t-Butildimetilsilanilóxi)propóxi]-5-etil-2-fluorofenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. .

O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (34a), exceto que este composto foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0,01 (s, 6H) 0,84 (s, 9H) 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,95 (quint, J = 6,3 Hz, 2H) 2,54 (s, 3H) 2,55 (q, J = 7,3 Hz, 2H) 3,80 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,87-6,92 (m, 2H) 7,56 (dd, J = 8,0,4,2 Hz, 1H) 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,41 (dd, J = 8,0,2,0 Hz, 1H) 8,69 (dd, J = 4,2,2,0 Hz, 1H).

(204b) Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[5-etil-2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)fenil]metil} amino)benzamidina.

Fórmula Química 534



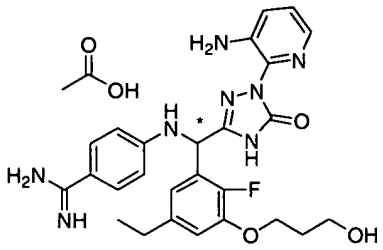
O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (3g), exceto que 5-{{3-[3-(t-butildimetilsilanilóxi)propóxi]-5-etil-2-fluorofenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-(3-nitropiridin-2-il)-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona foi usado em lugar de 5-{[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5- metoxifenil]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,01 (quint, J = 6,3 Hz, 2H) 2,57 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 4,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,89-6,96 (m, 2H) 7,22 (dd, J = 8,3,4,6 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 8,3,1,7 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,82 (dd, J = 4,6,1,7 Hz, 1H).

Exemplo 205:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[5-etil-2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 535



Acetato de 4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[5-etil-2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)fenil]metil}amino)benzamidina. (Exemplo (204b), 34 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (15,6 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,01 (quint, J = 6,3 Hz, 2H) 2,57 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 4,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,89-6,96 (m, 2H) 7,22 (dd, J = 8,3,4,6 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 8,3,1,7 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,82 (br.s, 1H).

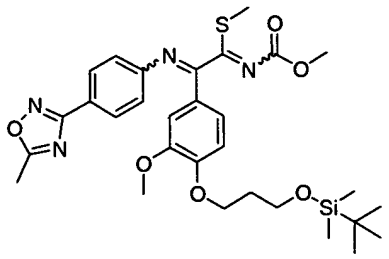
Tempo de retenção de HPLC: 6 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 206:

Ácido 3-(3-{ (R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(3-hidroxipropóxi)- 3-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

(206a) Éster metílico de ácido {2-{4-[3-(t-Butildimetilsilanilóxi)propóxi]-3- metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico.

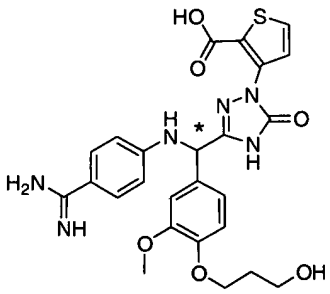
Fórmula Química 536



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (18e), exceto que 3-bromopropóxi-t-butildimetilsilano foi usado em lugar de iodoetano, para fornecer o composto do título.

(206b) Ácido 3-(3-{ (R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-[4-(3- hidroxipropóxi)-3-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il)tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 537



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (169b), exceto que éster metílico de ácido {2-{4-[3-(t-butildimetilsilaniloxi)propóxi]- 3-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

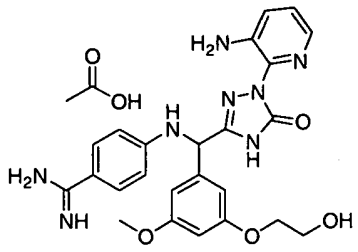
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95-2,02 (m, 2H) 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,05-7,08 (m, 2H) 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo 207:

Acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]-[3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 538



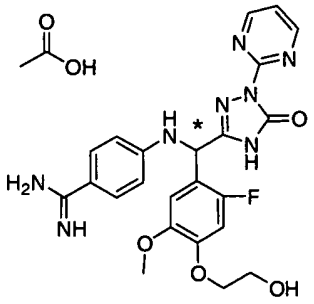
O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (200a) a (200c), exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-5-metoxifenil)-2- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (4c)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (200a), para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,83 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 4,12 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,51 (s, 1H) 6,67 (m, 2H) 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,23 (m, 1H) 7,34 (br.d, J = 7,7 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,83 (br.s, 1H).

Exemplo 208:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-Flúor-4-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 539



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3f) a (3h), exceto que éster metílico de ácido (2-{4-[2-(t-butildimetilsilanilóxi) etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-

metilsulfaniletilideno)carbâmico (Exemplo (178c)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5- metoxifenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (3f), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título como um sólido branco.

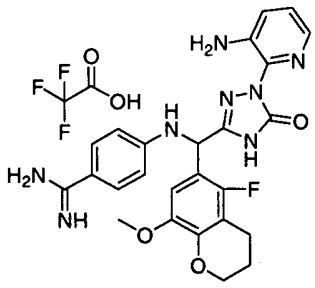
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,76 - 3,79 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 3,93 - 3,96 (m, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 209:

Trifluoroacetato de 4-{[[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 540



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (200b) a (200c), exceto que éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metoxicroman- 6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (33d)) e 0,1% de ácido trifluoroacético foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}- 2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno)carbâmico no Exemplo (200b) e 0,1% de ácido acético no Exemplo (200c), para fornecer o composto do título.

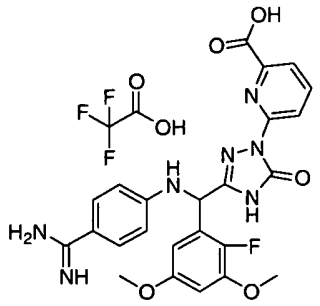
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,98 (quint, J = 6,8 Hz, 2H) 2,76 (t, J = 6,8

Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,90 (d, J = 5,9 Hz, 1H) 7,23 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 7,6 Hz,1H) 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

Exemplo 210:

Trifluoroacetato de ácido 6-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-3,5- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}piridina-2-carboxílico.

Fórmula Química 541



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (3e), exceto que iodeto de metila foi usado em lugar de 1-flúor-2-iodoetano, para fornecer éster metílico de ácido [2-(2-Flúor-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (180a) a (180b), exceto que éster metílico de ácido [2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico e cloridrato de éster metílico de ácido 6-hidrazinopiridina-2-carboxílico (Exemplo (174a)) foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. e éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico no Exemplo (180a), para fornecer o composto do título como um sólido amarelo.

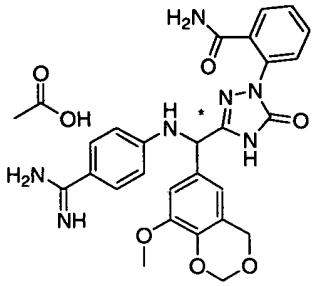
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,70 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,83 (s, 1H) 6,63 (br.s, 2H) 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,05-8,30 (m, 3H)

Espectro de massa (ESI) m/z: 508 $(M+H)^+$

Exemplo 211:

Acetato de amida de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol- 1-il}benzóico.

Fórmula Química 542



A 2 ml de uma solução de DMF contendo 130 mg de éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (21h)), 46 mg de cloridrato de ácido 2-hidrazinobenzóico e 0,200 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 8 horas sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de metanol e 0,3 ml de ácido acético, e 250 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A esta mistura reacional, água foi adicionada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer ácido 2-(3-{(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

A 2 ml de uma solução de DMF deste composto, 500 mg de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfínio, 130 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 0,33 ml de N,N-diisopropiletilamina, e 50 mg de cloreto de amônio foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e água foi adicionada a ela e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol-acetato de etila) para fornecer amida de ácido 2-(3-{(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-

il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

Pó de ferro (200 mg) foi adicionado a 3 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 deste composto. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de amida de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}benzóico (16 mg).

Este composto (16 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,93 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

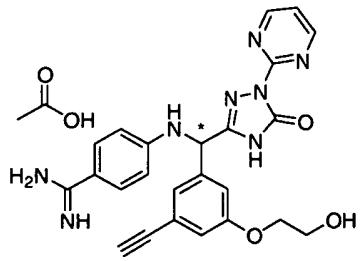
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,84 - 4,93 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,46 (dt, J = 2,0,7,8 Hz, 1H) 7,51-7,59 (m, 2H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,65-7,68 (m, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

<u>Exemplo 212:</u>

<u>Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-Etinil-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.</u>

Fórmula Química 543



A 6 ml de uma solução de DMF contendo 512 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etinil-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]- 1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (45b)), 1,3 g de carbonato de potássio e 0,64 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidropirano foram

adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida água foi adicionada a ela e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer éster metílico de ácido [2-{3-etinil-5-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (491 mg, mistura de isômero) como um sólido amarelo-claro.

A 7 ml de uma solução de DMF contendo 451 mg deste composto, 75 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,5 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 6 ml de metanol e 0,6 ml de ácido acético. Após adicionar 600 mg de cianotriboridrato de sódio a esta mistura reacional, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água foi adicionada a uma mistura reacional, e em seguida a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer 5-{{3-etinil-5-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona (236 mg) como um sólido amarelo-claro.

Pó de ferro (136 mg) foi adicionado a 4 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1,5:1,5:1 contendo este composto. A mistura foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[[3-etinil-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (26 mg).

Este composto (26 mg) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (10,15 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

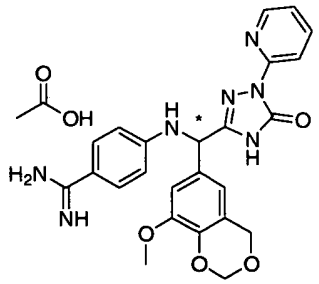
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,48 (s, 1H) 3,82 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 3,98-4,03 (m, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96-6,98 (m, 1H) 7,17 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 20 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 213:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-Metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 544



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21i) a (21k), exceto que diidrocloreto de 2-hidrazinopiridina foi usado em lugar de 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (21i), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

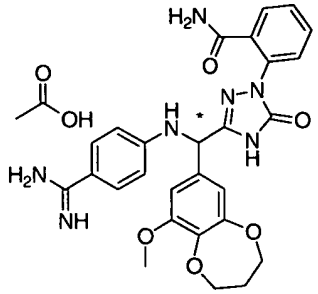
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,84 - 4,93 (m, 2H) 5,22 (s, 2H) 5,61 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,86 (dd, J = 2,0,8,8 Hz, 2H) 7,04 (br.s, 1H) 7,27 (br.t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,60 (dd, J = 2,0,8,8 Hz, 2H) 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 8,44 (br.d, J = 4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 214:

Acetato de amida de ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 545



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (211), exceto que éster metílico de ácido {2-(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (30c)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (21h)), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

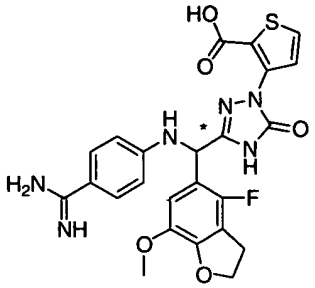
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,11-2,19 (m, 2H) 3,83 (s, 3H) 4,14 (dd, J = 6,0,11,2 Hz, 4H) 5,56 (s, 1H) 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,83-6,86 (m, 1H) 6,85-6,88 (m, 2H) 7,43-7,49 (m, 1H) 7,51-7,59 (m, 2H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,61-7,67 (m, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 215:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(4-flúor-7-metóxi- 2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol- 1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 546



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (168b) a (168d), exceto que éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (161b)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(5-flúor-8-metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (168b), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,25-3,35 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 5,83 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

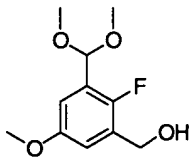
Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 216:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[2-Flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(216a) (3-Dimetoximetil-2-flúor-5-metoxifenil)metanol.

Fórmula Química 547



A 15 ml de uma solução de THF contendo 3,665 g de 2-dimetoximetil-1-flúor-4-metoxibenzeno [CAS Nº 883576 - 30-5] e 3,48 g de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina, 7,1 ml de n-butil lítio (2,66 M, solução de hexano) foram adicionados gota a gota a -74°C. A mistura resultante foi agitada a -60°C durante 3 horas, e em seguida 3 ml de N-formilmorfolina

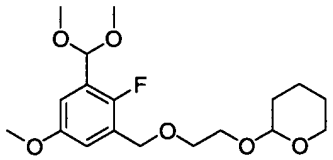
foram adicionados a ela. A temperatura da mistura reacional foi lentamente deixada elevar-se para temperatura ambiente. Em seguida, água foi adicionada a uma mistura reacional ao mesmo tempo que resfriamento em gelo, e em seguida a mistura foi extraída com uma mistura de hexano e éter t-butilmetílico e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto de 3-dimetoximetil-2-flúor-5-metoxibenzaldeído.

Em seguida, este composto foi dissolvido em 30 ml de THF e 30 ml de água, e 3 g de tetraidroborato de sódio foram novamente adicionados a ele. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (3,889 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,45 (s, 6H) 3,78 (s, 3H) 4,63 (s, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,96 (dd, J = 3,2,4,8 Hz, 1H) 7,01 (dd, J = 3,2,6,0 Hz, 1H)

(216b) 2-[2-(3-Dimetoximetil-2-flúor-5-metoxibenzilóxi]etóxi]tetraidropirano.

Fórmula Química 548



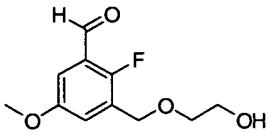
(3-Dimetoximetil-2-flúor-5-metoxifenil)metanol (1,861 g) foi dissolvido em 10 ml de DMF, e 390 mg de hidreto de sódio, 300 mg de iodeto de tetrabutilamônio, e 1,8 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidropirano foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de

coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,035 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,45-1,62 (m, 4H) 1,66-1,74 (m, 1H) 1,78-1,88 (m, 1H) 3,35 (s, 6H) 3,46 - 3,54 (m, 1H) 3,58-3,64 (m, 1H) 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,83 - 3,90 (m, 2H) 4,59-4,62 (m, 2H) 4,64 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 5,55 (s, 1H) 6,97-7,03 (m, 2H).

(216c) 2-Flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxibenzaldeído.

Fórmula Química 549

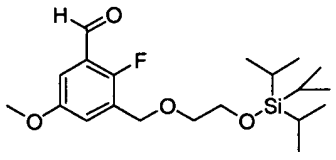


2-[2-(3-Dimetoximetil-2-flúor-5-metoxibenziloxi]etóxi]tetraidropirano (1,035 g) foi dissolvido em 10 ml de THF e 3 ml de água, e 1 g de ácido p-toluenosulfônico foi adicionado a ele. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (305 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,67 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 3,80 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 3,83 (s, 3H) 4,65 (s, 2H) 7,23-7,25 (m, 2H) 10,33 (s, 1H).

(216d) 2-Flúor-5-metóxi-3-(2-triisopropilsilaniloxietoximetil)benzaldeído.

Fórmula Química 550

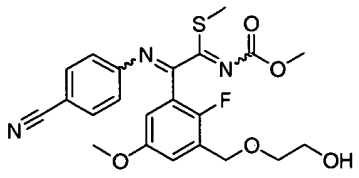


2-Flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxibenzaldeído (305 mg) foi dissolvido em 3 ml de DMF, e 300 mg de imidazol e 283 mg de clorotriisopropilsilano foram adicionados a ele. A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 2 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de

magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto do composto do título (533 mg).

(216e) Éster metílico de ácido {2-(4-Cianofenilimino)-2-[2-flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

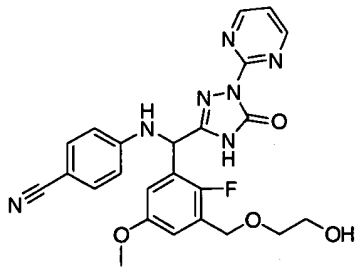
Fórmula Química 551



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (163a) a (163b), exceto que 2-flúor-5-metóxi-3-(2-triisopropilsilaniloxietoximetil)benzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído no Exemplo (163a), para fornecer o composto do título.

(216f) 4-{[[2-Flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzonitrila.

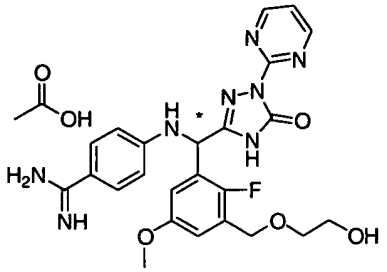
Fórmula Química 552



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (3f), exceto que éster metílico de ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. , para fornecer o composto do título.

(216g) Acetato de 4-{[[2-Flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 553



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (181d), exceto que 4-{[[2-flúor-3-(2-hidroxietoximetil)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzonitrila foi usado em lugar de 4-({[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)- 5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil}amino)benzonitrila, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s,3H) 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,74 (s, 3H) 4,62-4,64 (m, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

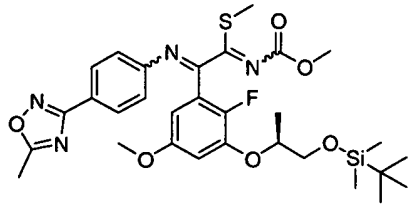
Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 217:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[2-Flúor-3-((S)-2-hidróxi-1-metiletóxi)- 5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(217a) Éster metílico de ácido {2-{3-[(S)-2-(t-Butildimetilsilanilóxi)-1- metiletóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 554

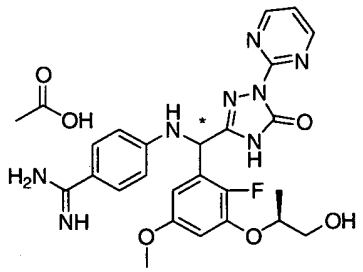


Éster metílico de ácido [2-(2-Flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

(Exemplo (3d), 275 mg), (R)-1-(t-butildimetilsilanilóxi)propan-2-ol [CAS Nº 136918-07-5] (171 mg), e trifenilfosfina (236 mg) foram dissolvidos em 3 ml de THF sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura resultante foi resfriada para -78°C. Após a adição de 0,177 ml de N,N'-diisopropilazodicarboxilato, a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente com agitação durante a noite. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (heptano-acetato de etila) para fornecer o composto do título (343 mg).

(217b) Acetato de 4-{[[2-Flúor-3-((S)-2-hidróxi-1-metiletóxi)-5- metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il) metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 555



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3e) a (3h), exceto que éster metílico de ácido {2-{3-[(S)-2-(t-butildimetilsilanilóxi)-1-metiletóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico. foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (3e), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,60-3,69 (m, 2H) 3,66 (s, 3H) 4,41-4,48 (m, 1H) 5,96 (s, 1H) 6,6$_{1-6}$,66 (m, 2H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

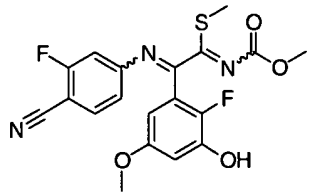
Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 218:

Acetato de (R) e (S)-2-Flúor-4-{[[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(218a) Éster metílico de ácido [2-(4-Ciano-3-fluorofenilimino)-2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 556



2-Flúor-4-aminobenzonitrila [CAS Nº 53312-80-4] (1,02 g), MS3A (7 g), e $Yb(OTf)_3$ (465 mg) foram adicionados a 30 ml de uma solução de THF contendo 2,45 g de 2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído (Exemplo (3b)) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida 1,1 ml de cianeto de trimetilsilila foi adicionado a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 4-{[ciano-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)metil] amino}-2-fluorobenzonitrila (2,05 g) como um óleo amarelo.

A 30 ml de uma solução de solvente misto de metanol:THF = 2:1 contendo este composto, 30 ml de uma solução aquosa a 20% de sulfeto de amônio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-2-(2-flúor-5-metóxi-3- triisopropilsilaniloxifenil)tioacetamida (1,55 g) como um sólido branco.

$Me_3O^+BF_4^-$ (498 mg) foi adicionado a 15 ml de uma solução de acetonitrila deste composto. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 15 ml de uma solução de acetato de etila contendo o resíduo, 3 g de dióxido de manganês foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 10 ml de uma solução de tolueno do resíduo, 1,4 ml de 2,4,6-colidina e 0,7 ml de cloroformiato de metila foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada, e 1N de ácido clorídrico foi adicionado ao filtrado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido [2-[4-ciano-3- fluorofenilimino]-2-(2-flúor-5-metóxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-1- metilsulfaniletilideno]carbâmico (824 mg) como um óleo amarelo.

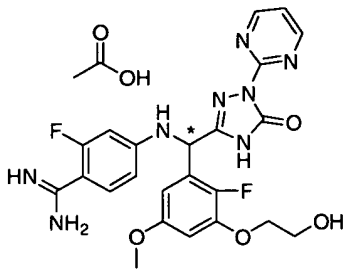
A 15 ml de uma solução de THF deste composto, 1,5 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e a solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (466 mg) como um sólido

amarelo.

Espectro de massa (ESI) m/z: 420 $(M+H)^+$

(218b) Acetato de (R) e (S)-2-Flúor-4-{[[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5- metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 557



A 2 ml de uma solução de DMF contendo 200 mg de éster metílico de ácido [2-(4-ciano-3-fluorofenilimino)-2-(2-flúor-3-hidróxi- 5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, 300 mg de carbonato de potássio e 0,2 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida com salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido (2-(4-ciano-3-fluorofenilimino)-2-{2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-1-metilsulfaniletilideno)carbâmico (150 mg) como um óleo amarelo.

A 1,5 ml de uma solução de DMF deste composto, 30 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,038 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 23 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de THF, 1,5 ml de metanol, e 0,1 ml de ácido acético, e 200 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a esta mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de

sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer um produto bruto de 2-flúor-4-{[{2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran- 2-ilóxi)etóxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il) metil]amino}benzonitrila.

A 1,9 ml de solução de piridina deste produto bruto, 0,306 ml de trietilamina e 1,9 ml de uma solução aquosa a 20 % de sulfeto de amônio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 2-flúor-4-{[{2-flúor-5-metóxi-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}tiobenzamida (44 mg) como um sólido amarelo-claro.

A 1,5 ml de uma solução de acetonitrila deste composto, 12 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida 1 ml de acetonitrila, 1 ml de isopropanol, e 0,04 ml de 1,1,3,3-tetrametildisilazano foram adicionados a ela. A mistura foi agitada a 70°C durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida concentrada. Ao resíduo, 1,5 ml de um solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 3 horas e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 2-flúor-4-{[[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Espectro de massa (ESI) m/z: 513 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (6,79 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,50-6,74 (m, 4H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical A-

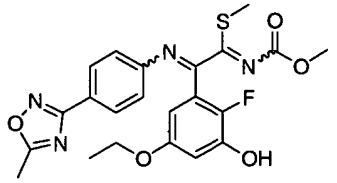
nalysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 219:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[5-Etóxi-2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)fenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

(219a) Éster metílico de ácido {2-(5-Etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

Fórmula Química 558



A 150 ml de uma solução de THF contendo 10,5 g de 1-etóxi-4-fluorobenzeno, 50 ml de n-butil lítio (1,58 M, solução de hexano) foram adicionados gota a gota a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 4,5 horas, em seguida 8,9 ml de boron de trimetóxi foram adicionados a ela. Em seguida, a temperatura da mistura foi lentamente deixada elevar-se para temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 3,5 horas, em seguida 12,9 ml de ácido acético e 12,7 ml de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 30 % foram adicionados a ela a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida uma solução aquosa de sulfeto de sódio saturada foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer um produto bruto de 5-etóxi-2-fluorofenol.

A 100 ml de uma solução de DMF deste produto bruto, 3,06 g de imidazol e 6,4 ml de clorotriisopropilsilano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com 1 N de ácido clorídrico resfriado com gelo, água, uma solução

aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada, água, e salmoura saturada nesta ordem. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer (5-etóxi-2-fluorofenóxi)triisopropilsilano (4,06 g) como um óleo incolor.

A 50 ml de uma solução de THF contendo este composto e 2,85 ml de triamina de N,N,N',N',N"-pentametildietileno, 8,6 ml de n-butil lítio (1,58 M, solução de hexano) foram adicionados gota a gota a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 7 horas em uma faixa de temperatura de -60 a -65°C, e em seguida 1,7 ml de N-formilmorfolina foram adicionados a ela. A temperatura da mistura foi deixada elevar-se para temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite, e solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 5-etóxi-2-flúor-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído (4,04 g) como um óleo amarelo-claro.

A 100 ml de uma solução de diclorometano deste composto, 2,01 g de 4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10 g de MS3A, 738 mg de $Yb(OTf)_3$, e 3,0 ml de cianeto de trimetilsilila foram adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias e em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer (5-etóxi-2-flúor-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila (1,68 g) como um óleo amarelo.

A 60 ml de uma solução de solvente misto de metanol:THF = 2:1 contendo este composto, 20 ml de uma solução aquosa a 20 % de sulfeto de amônio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura

ambiente durante a noite, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 5 ml de uma solução de DMF do resíduo, 327 mg de imidazol e 0,51 ml de clorotriisopropilsilano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 7,5 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 2-(5-etóxi-2-flúor-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (1,49 g) como um óleo amarelo-claro.

A 20 ml de uma solução de diclorometano deste composto, 454 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada, água, e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 20 ml de uma solução de diclorometano do resíduo, 5 g de dióxido de manganês foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 10 ml de uma solução de tolueno do resíduo, 1,28 ml de 2,4,6-colidina e 0,64 ml de cloroformiato de metila foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80°C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada, e água foi adicionada ao filtrado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 1 N

de ácido clorídrico resfriado com gelo, água, uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada, água, e salmoura saturada nesta ordem, e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido 2-(5-etóxi-2-flúor-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (1,45 g) como um óleo amarelo.

A 20 ml de uma solução de THF deste composto, 2,42 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 3 horas, e em seguida a solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título (866 mg) como um sólido amarelo.

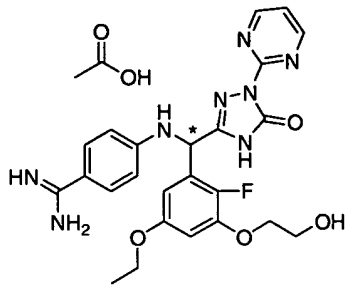
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) Dois isômeros principais:

δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 2,47 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,84 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,17 (br.d, J = 3,6 Hz, 1H) 6,19 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H) 6,53 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

δ 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,33 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 4,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,30 (br.d, J = 4,8 Hz, 1H) 6,73 (dd, J = 3,2, 6,8 Hz, 1H) 6,92 (dd, J = 3,2, 5,2 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(219b) Acetato de (R) e (S)-4-{[[5-etóxi-2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 559



A 2 ml de uma solução de DMF contendo 75 mg de éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-2-flúor-3-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, 100 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida secada através de PRESEP®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido {2-{5-etóxi-2-flúor-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (51 mg) como um óleo amarelo.

A 1 ml de uma solução de DMF deste composto, 9,3 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,012 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em 2 ml de metanol e 0,05 ml de ácido acético. A esta mistura, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-{{5-etóxi-2-flúor-3-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro- [1,2,4]triazol-3-ona.

Pó de ferro (100 mg) foi adicionado a 3 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo este produto bruto. A mistura foi agitada a 60°C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e em seguida purificada por croma-

tografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[[5-etóxi-2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Espectro de massa (ESI) m/z: 509 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (1,73 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

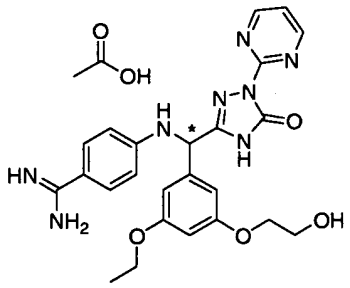
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,93 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,92 (s, 1H) 6,56-6,68 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo 220:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-Etóxi-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 560



A 1 ml de uma solução de DMF contendo 80 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (78a)), 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura

saturada e em seguida concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer éster metílico de ácido {2-{3-etóxi-5-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (76 mg) como um óleo amarelo.

A 1 ml de uma solução de DMF deste composto, 14 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,018 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 28 horas sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF, e 0,1 ml de ácido acético. Em seguida, 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram novamente adicionados à mistura. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-{{3-etóxi-5-[2-(tetraidropiran-2-ilóxi)etóxi]fenil}-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Pó de ferro (100 mg) foi adicionado a 3 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo este produto bruto. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[[3-etóxi-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 3,82 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 3,92-4,07 (m, 4H) 5,62 (s, 1H) 6,46 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,71 (br.s, 1H) 6,73 (br.s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,35 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI) m/z: 491 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (3,17 mg) do

composto do título foi obtido como um sólido branco.

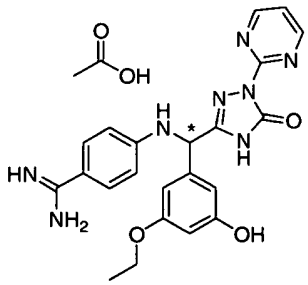
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 3,92-4,06 (m, 4H) 5,55 (s, 1H) 6,43 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 6,72 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 6,74 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo 221:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-Etóxi-5-hidroxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 561



A 1 ml de uma solução de DMF contendo 45 mg de éster metílico de ácido {2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (78a)), 11 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,014 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante um dia sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF, e 0,1 ml de ácido acético, e 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram novamente adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de 5-{(3-etóxi-5-hidroxifenil)-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-2-pirimidin- 2-il-2,4-diidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Pó de ferro (100 mg) foi adicionado a 3 ml de uma solução de

solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo este composto cru. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 2 dias sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 4-{[(3-etóxi-5-hidroxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Espectro de massa (ESI) m/z: 447 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,06 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

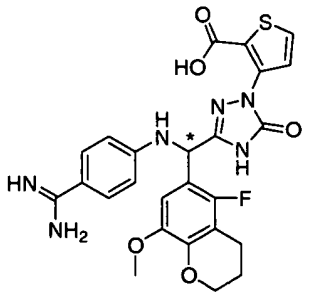
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,96 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,52 (s, 1H) 6,29 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 6,56 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 6,60 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,29 (br.t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo 222:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 562



A 1 ml de uma solução de DMF contendo 100 mg de éster metílico de ácido [2-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (33d)), 35 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico e 0,028 ml de trieti-

lamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de metanol, 1,5 ml de THF, e 0,1 ml de ácido acético, e 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram novamente adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e 1 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N foi adicionado a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Ácido acético (0,3 ml) foi adicionado à mistura reacional, e a mistura resultante foi ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer um produto bruto de ácido 3-(3-{(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

Pó de ferro (100 mg) foi adicionado a 3 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo este produto bruto. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi filtrada e purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer trifluoroacetato de ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,85-2,05 (m, 2H) 2,60-2,85 (m,2H) 3,73 (s, 3H) 4,05-4,25 (m, 2H) 5,89 (s, 1H) 6,78-6,90 (m, 3H) 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI) m/z: 539 $(M+H)^+$

Este composto foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (19,16 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

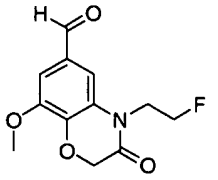
Tempo de retenção de HPLC: 19 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo 223:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[4-(2-Fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H- benzo[1,4]oxazin-6-il]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil]amino}benzamidina.

(223a) 4-(2-Fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina- 6-carboaldeído.

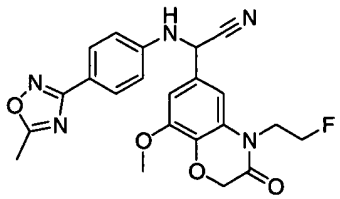
Fórmula Química 563



A 3 ml de uma solução de DMF contendo 233 mg de 8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazine-6-carboaldeído [CAS Nº 711021-34-0], 312 mg de carbonato de potássio e 236 mg de 1-flúor-2-iodoetano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante um dia, e água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de sódio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer 4-(2-fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboaldeído (151 mg) como um sólido branco.

(223b) [4-(2-Fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin- 6-il]-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila.

Fórmula Química 564

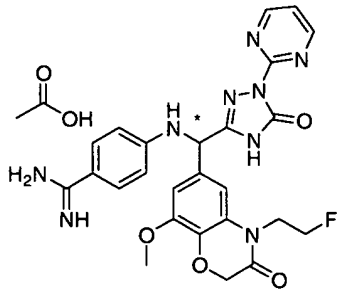


O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (1a), exceto que 4-(2-fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H- benzo[1,4]oxazina-6-carboaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído, para fornecer o composto do título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 2,64 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,17-4,30 (m,2H) 4,72 (s,2H) 4,72 (dt, J = 47,6,4,8 Hz, 2H) 5,46 (br.d, J = 7,2 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

(223c) Acetato de (R) e (S)-4-{[[4-(2-Fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4- diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 565



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (10c) a (10e), exceto que [4-(2-fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H- benzo[1,4]oxazin-6-il]-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol- 3-il) fenilamino]acetonitrila foi usado em lugar de (3-metóxi-5-metoximetilfenil)- [4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrila no Exemplo (10c), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

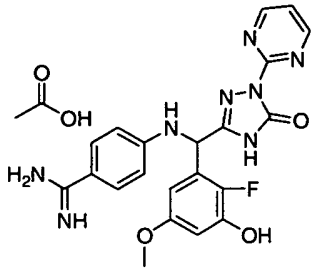
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,08-4,32 (m,2H) 4,40-4,65 (m,4H) 5,67 (s, 1H) 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 18 minutos.

Exemplo 224:

Acetato de 4-{[(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 566



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (10d), exceto que éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4- (5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico (Exemplo (3d)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3-metóxi- 5-metoximetilfenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o composto do título.

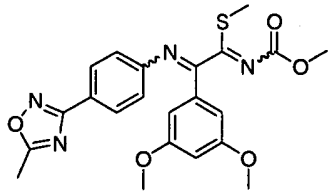
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 5,95 (s, 1H) 6,40-6,58 (m,2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Exemplo 225:

Acetato de (R) e (S)-4-({(3,5-Dimetoxifenil)-[1-(3-metilpiridin-2-il)-5- oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

(225a) Éster metílico de ácido {2-(3,5-Dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico.

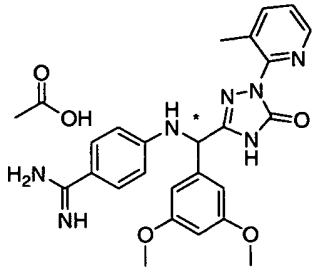
Fórmula Química 567



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (21d) a (21h), exceto que 3,5-dimetoxibenzaldeído foi usado em lugar de 8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carboaldeído no Exemplo (21d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

(225b) Acetato de (R) e (S)-4-({(3,5-Dimetoxifenil)-[1-(3-metilpiridin-2-il)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 568



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (10d) a (10e), exceto que éster metílico de ácido {2-(3,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico e (6-metilpiridin-2-il)hidrazina [CAS Nº 5315-24-2] foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido {2-(3-metóxi-5-metoximetilfenil)- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno}carbâmico e 2-hidrazinopirimidina no Exemplo (10d), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

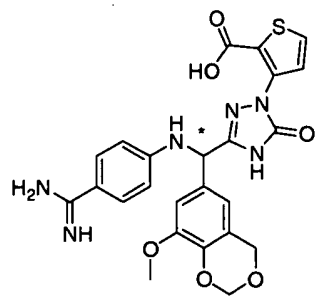
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 2,26 (s,3H) 3,76 (s, 6H) 5,57 (s, 1H) 6,42 (t, J = 2,4 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,40 (dd, J = 4,8,7,6 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,84 (dd, J = 1,2,7,6 Hz, 1H) 8,35 (dd, J = 1,2,4,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo 226:

Ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 569



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (155),

exceto que éster metílico de ácido {2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (21h)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,84 (s, 3H) 4,83-4,93 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

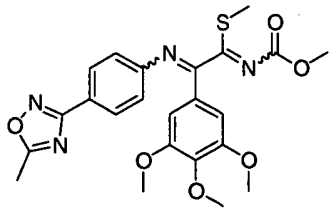
Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 227:

Ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(3,4,5- trimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

(227a) Éster metílico de ácido [2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)fenilimino]-1-metilsulfanil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etilideno]carbâmico.

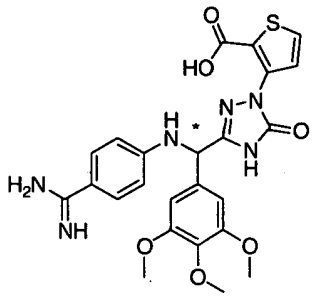
Fórmula Química 570



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (1a) a (1d), exceto que 3,4,5-trimetoxibenzaldeído foi usado em lugar de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído no Exemplo (1a), para fornecer o composto do título.

(227b) Ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 571



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (155), exceto que éster metílico de ácido [2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfanil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etilideno]carbâmico foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(3,4-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

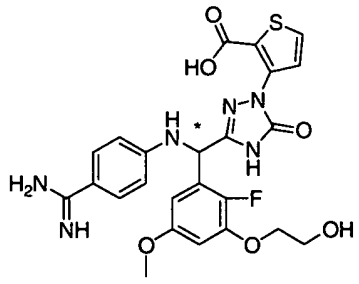
Espectro de massa (ESI) m/z: 525 $(M+H)^+$ (dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 228:

Ácido (R) e (S)-3-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 572



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 167, exceto que éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico foi usado em lugar de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

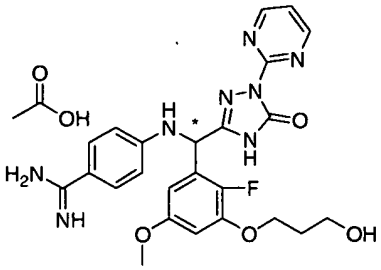
Espectro de massa (ESI) m/z: 543 $(M+H)^+$ (dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 229:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[2-Flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina

Fórmula Química 573



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (153a) a (153b), exceto que (3-bromopropóxi)-t-butildimetilsilano foi usado em lugar de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano no Exemplo (153a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

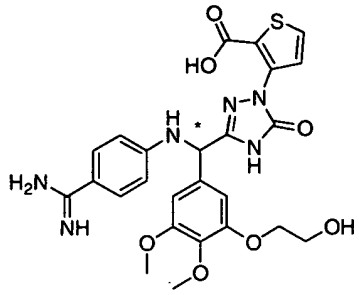
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,86-2,10 (m, 5H) 3,69 (s, 3H) 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 4,02-4,18 (m, 2H) 5,96 (br.s, 1H) 6,50-6,70 (m, 2H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,31 (br.s, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,76 (br.s, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo 230:

Ácido (R) e (S)-3-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2-hidroxietóxi)- 4,5-dimetoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno- 2-carboxílico.

Fórmula Química 574



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 167, exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (159a)) e éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico foram utilizados em lugar de respectivamente éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico e éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

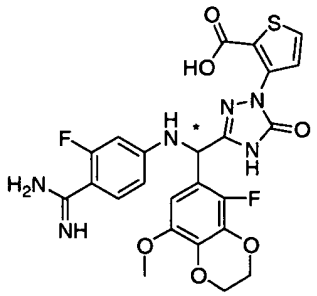
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,78 (s, 3H) 3,82-3,90 (m, 5H) 4,03-4,15 (m, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,8$_{2-6}$,92 (m, 4H) 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 231:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-Carbamimidoil-3-fluorofenilamino)-(5-flúor-8- metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 575



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (168a)

a (168d), exceto que 2-flúor-4-aminobenzonitrila [CAS Nº 53312-80-4] foi usado em lugar de 4-aminobenzonitrila no Exemplo (168a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

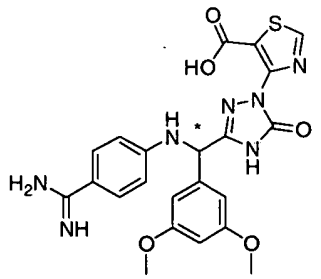
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,76 (s, 3H) 4,29 (s, 4H) 5,86 (s, 1H) 6,57 (dd, J = 14,0,2,4 Hz, 1H) 6,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 19 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo 232:

Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,5-dimetoxifenil)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 576



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (166a) a (166c), exceto que éster metílico de ácido {2-(3,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5 metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (225a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico no Exemplo (166a), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 (s, 6H) 5,57 (s, 1H) 6,45 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,92 (s, 1H)

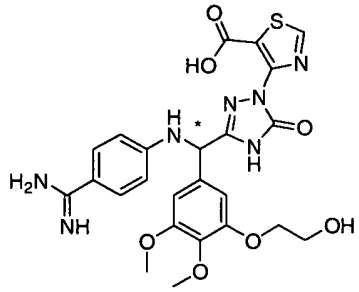
Tempo de retenção de HPLC: 18 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-

metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 233:

Ácido (R) e (S)-4-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[3-(2-hidroxietóxi)-4,5- dimetoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 577



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo 167, exceto que éster metílico de ácido {2-(3-hidróxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (159a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido [2-(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

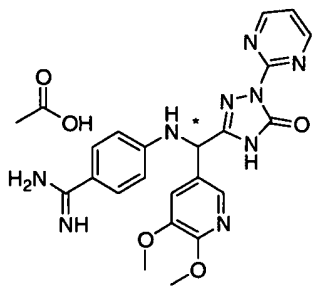
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,80 (s, 3H) 3,82-3,92 (m, 5H) 4,04 - 4,16 (m, 2H) 5,63 (s, 1H) 6,80-6,94 (m, 4H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 9,03 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 19 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto).

Exemplo 234:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(5,6-Dimetoxipiridin-3-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 578



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (160b), exceto que éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (169a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico, para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

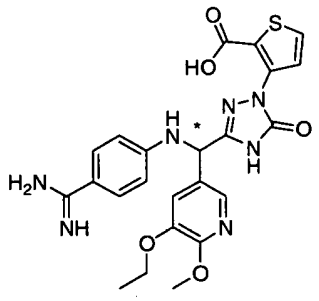
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 5,67 (s, 1H) 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo 235:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5-etóxi-6-metoxipiridin- 3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 579



O mesmo procedimento foi realizado como no Exemplo (169b), exceto que éster metílico de ácido {2-(5-etóxi-6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico (Exemplo (160a)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico., para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,92 (s, 3H) 3,97-4,13 (m, 2H) 5,65 (s, 1H) 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

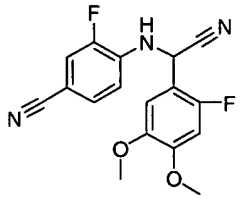
Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto).

Exemplo 236:

3-Flúor-Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

(236a) 4-{[Ciano-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]amino}-3-fluorobenzonitrila.

Fórmula Química 580

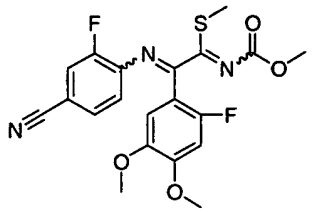


A 20 ml de uma solução de THF contendo 1,9 g de 2-flúor-4,5-dimetoxibenzaldeído, 1,47 g de 4-amino-3-fluorobenzonitrila [CAS Nº 63069-50-1], 6 g de MS3A, 640 mg de $Yb(OTf)_3$, e 4 ml de cianeto de trimetilsilila foram adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e acetato de etila e água foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) e em seguida filtrado através de NH sílica-gel para fornecer o composto do título (1,0 g) como um sólido amarelo-claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,91 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 4,71-4,74 (m, 1H) 5,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H) 7,44-7,47 (m, 1H).

(236b) Éster metílico de ácido [2-(4-ciano-2-fluorofenilimino)-2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico.

Fórmula Química 581



A 100 ml de uma solução de solvente misto de etanol:THF = 2:1 contendo 1,0 g de 4-{[ciano-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]amino}- 3-fluorobenzonitrila, 5,5 ml de uma solução aquosa a 20 % de sulfeto de amônio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 20 ml de uma solução de acetonitrila contendo o resíduo obtido, 500 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 50 minutos, e em seguida uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 20 ml de uma solução de acetato de etila contendo o resíduo obtido, 4,8 g de dióxido de manganês foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

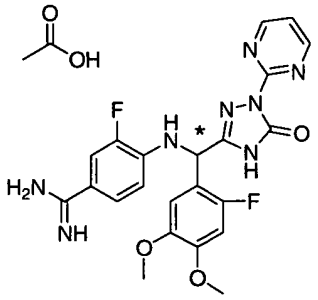
A 30 ml de uma solução de tolueno contendo o resíduo obtido, 1,48 ml de 2,4,6-colidina e 0,74 ml de cloroformiato de metila foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 7 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada, e em seguida 0,1 N de ácido clorídrico foi adicionado a ela. A mistura foi extraída com acetato de

etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio saturada, água, e salmoura saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila-heptano) para fornecer o composto do título.

Espectro de massa (ESI) m/z: 456 $(M+Na)^+$

(236c) 3-Flúor-Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 582



A 3 ml de uma solução de DMF contendo 503 mg de éster metílico de ácido [2-(4-ciano-2-fluorofenilimino)-2-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)- 1-metilsulfaniletilideno]carbâmico, 79 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,15 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida a 85°C durante 14 horas e 45 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada.

O resíduo obtido foi dissolvido em 6,2 ml de um solvente misto de metanol:THF:ácido acético = 20:10:1, e 220 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, 200 mg de cianotriboridrato de sódio, 1 ml de metanol, 1 ml de THF, e 0,2 ml de ácido acético foram novamente adicionados à mistura reacional. A mistura foi agitada na mesma temperatura durante 16 horas, e em seguida água foi adicionada a ela. A mistura foi extraída com acetato de etila. A substância insolúvel foi removida por filtração, e o filtrado foi lavado com salmoura saturada e em seguida secado sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por

filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel NAM (metanol-acetato de etila) para fornecer um produto bruto de 3-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzonitrila.

A 2 ml de uma solução de piridina contendo este produto bruto, 0,255 ml de trietilamina e 1,57 ml de uma solução aquosa a 20 % de sulfeto de amônio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi tornada acídica com ácido acético, e água foi adicionada a ela. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer 3-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}tiobenzamida.

Espectro de massa (ESI) m/z: 500 $(M+H)^+$

Este composto (40 mg) foi suspenso em 15 ml de acetonitrila, e 16 mg de $Me_3O^+BF_4^-$ foram adicionados a ele. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 15 minutos e em seguida concentrada.

Ao resíduo obtido, 1,5 ml de acetonitrila, 1,5 ml de isopropanol, e 0,021 ml de 1,1,3,3-tetrametildissilazano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 28 horas e 15 minutos e em seguida concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido acético) para fornecer acetato de 3-flúor-4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Espectro de massa (ESI) m/z: 483 $(M+H)^+$

Este composto (13,7 g) foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (5,67 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,99 (s, 1H) 6,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H)

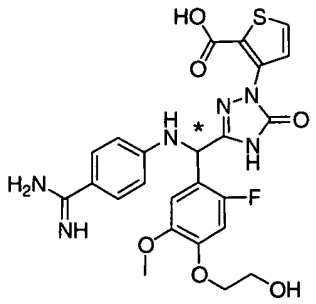
7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,48-7,54 (m, 2H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo 237:

Ácido 3-(3-{ (R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-4-(2- hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il)tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 583



A 3 ml de uma solução de DMF contendo 308 mg de éster metílico de ácido (2-{4-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2-flúor-5-metoxifenil}- 2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metilsulfaniletilideno)carbâmico (Exemplo (178c)), 86 mg de éster metílico de ácido 3-hidrazinotiofeno-2-carboxílico e 0,104 ml de trietilamina foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 85°C durante 13,5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e em seguida concentrada.

O resíduo obtido foi dissolvido em 3 ml de metanol, 1 ml de THF, e 0,3 ml de ácido acético, e em seguida 200 mg de cianotriboridrato de sódio foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e 20 minutos, e em seguida 100 mg de cianotriboridrato de sódio foram novamente adicionados a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 40 minutos. Água e acetato de etila foram adicionados à mistura reacional. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura saturada, e secadas sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A 5 ml de uma solução de metanol contendo o resíduo obtido, 3 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 11 horas. O pH da mistura reacional foi ajustado para aproximadamente 3 com 5 N de ácido clorídrico. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente dessecante foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi ligeiramente purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer um produto bruto de ácido 3-(3-{[2-flúor-4- (2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino}metil)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico. Pó de ferro (150 mg) foi adicionado a 4,5 ml de uma solução de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 contendo o produto bruto obtido. A mistura foi agitada a 70°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a adição de 1 ml de ácido acético, a mistura foi também agitada na mesma temperatura durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada e em seguida ligeiramente purificada por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (acetonitrila-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para fornecer ácido 3-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-4-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

Espectro de massa (ESI) m/z: 543 $(M+H)^+$

O produto bruto obtido foi oticamente resolvido utilizando uma coluna SUMICHIRAL OA-2500, e o primeiro enantiômero de eluição (9,22 mg) do composto do título foi obtido como um sólido branco.

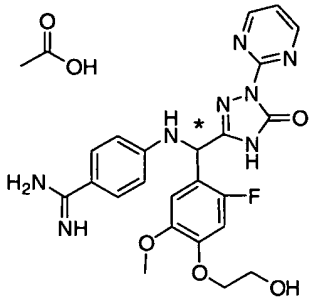
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 - 3,80 (m, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,94 - 4,06 (m, 2H) 5,87 (s, 1H) 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo 238:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-4-(2-hidroxietóxi)-5 -metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 584



O mesmo procedimento foi realizado como nos Exemplos (3f) a (3h), exceto que éster metílico de ácido (2-{4-[2-(t-butildimetilsilanilóxi)etóxi]-2- flúor-5-metoxifenil}-2-[4-(5-metil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1- metil-sulfaniletilideno)carbâmico (Exemplo (178c)) foi usado em lugar de éster metílico de ácido {2-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno}carbâmico no Exemplo (3f), para fornecer o primeiro enantiômero de eluição do composto do título.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,76 - 3,79 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 3,93 - 3,96 (m, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

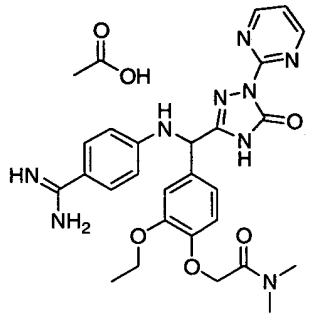
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmϕ × 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Os seguintes compostos foram produzidos pelos processos de produção geral para os compostos desta invenção e por processos similares aos exemplos descritos acima. A menos que de outro modo especificado, os dados para os seguintes compostos exemplo tendo dois isômeros óticos listados são os dados para o primeiro enantiômero de eluição.

Exemplo X-1:

Acetado de 2-{4-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-etoxifenóxi}-N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 585



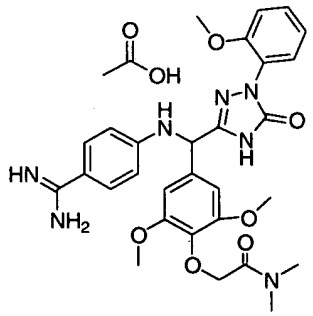
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 2,94 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,79 (s, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,35 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI) m/z: 532 $(M+H)^+$

Exemplo X-2:

Acetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2,6-dimetoxifenóxi)- N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 586

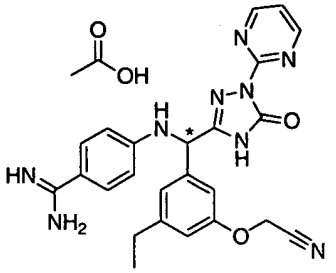


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,14 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,83 (s, 6H) 4,59 (s, 2H) 5,63 (s, 1H) 6,84-6,91 (m, 4H) 7,03 (ddd, J = 1,2, 7,6, 7,6 Hz, 1H) 7,15 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H) 7,44 (ddd, J = 1,6, 7,6, 8,4 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Exemplo X-3:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-cianometóxi-5-etilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5 -diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 587



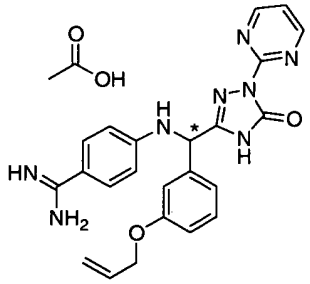
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 4,96 (s, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,82 - 6,92 (m, 3H) 7,07 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 7,31 (br.s, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,78 (br.s, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos

Exemplo X-4:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-aliloxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 588



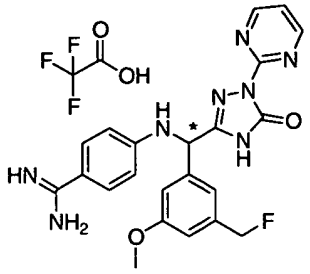
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 4,53 (ddd, J = 1,6, 1,6, 5,2 Hz, 2H) 5,20 (tdd, J = 1,6, 1,6, 10,8 Hz, 1H) 5,36 (tdd, J = 1,6, 1,6, 17,2 Hz, 1H) 6,01 (tdd, J = 5,2, 10,8, 17,2 Hz, 1H) 6,8$_{1-6}$,91 (m, 3H) 7,08-7,18 (m, 2H) 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos

Exemplo X-5:

Trifluoroacetato de 4-{[(R) e (S)-(3-fluorometil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 589



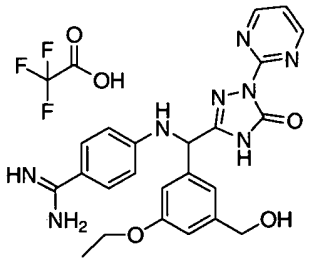
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,82 (s, 3H) 5,36 (d, J = 47,6 Hz, 2H) 5,74 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-6:

Trifluoroacetato de 4-{[(3-etóxi-5-hidroximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 590



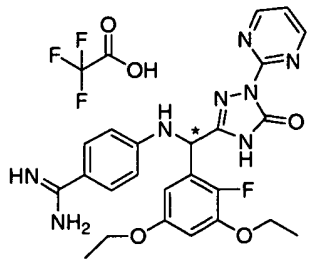
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 4,59 (s, 2H) 5,70 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,92 (s, 1H) 7,01 (br.s, 1H) 7,11 (s,1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos.

Exemplo X-7:

Trifluoroacetato de 4-{[(R) e (S)-(3,5-dietóxi-2-fluorofenil)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 591



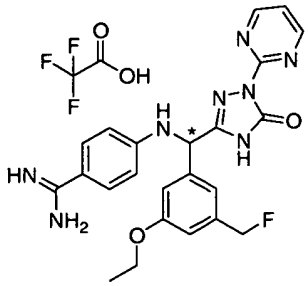
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,40 (t, J = 6,8 Hz,

3H) 3,86-4,01 (m, 2H) 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,52-6,63 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-8: Trifluoroacetato de 4-{[(R) e (S)-(3-etóxi-5-fluorometilfenil)- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 592



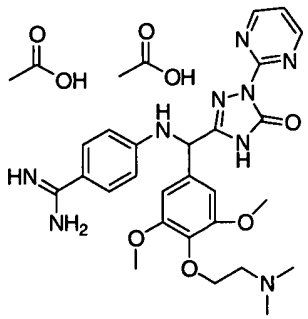
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,35 (d, J = 47,6 Hz, 2H) 5,73 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (s, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-9:

Diacetato de 4-{[[4-(2-dimetilaminoetóxi)-3,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 593



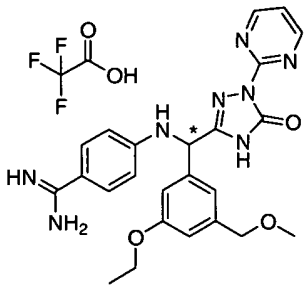
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,98 (br.s, 6H) 2,75 (br.s, 6H) 3,14 (br.s, 2H) 3,84 (br.s, 6H) 4,09 (br.s, 2H) 5,53 (br.s, 1H) 6,86 (br.s, 2H) 6,93 (br.s, 2H) 7,26 (br.s, 1H) 7,60 (br.s, 2H) 8,74 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 534 $(M+H)^+$

Exemplo X-10:

Trifluoroacetato de 4-{[(R) e (S)-(3-etóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 594



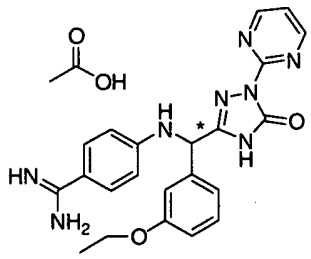
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 3,37 (s, 3H) 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,43 (s, 2H) 5,70 (s, 1H) 6,83-6,96 (m, 3H) 7,01-7,08 (m, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-11:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-etoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 595



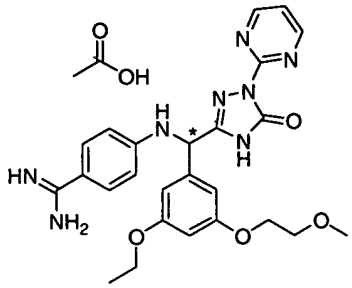
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 4,01 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,80-6,92 (m, 3H) 7,05-7,14 (m, 2H) 7,27 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos.

Exemplo X-12:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-etóxi-5-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 596



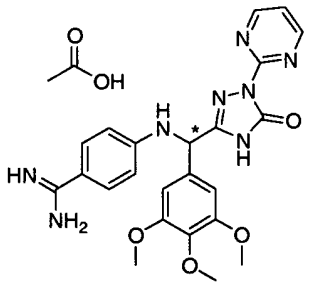
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,32 (q, J = 6,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,62-3,74 (m, 2H) 3,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,00-4,10 (m, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,41 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H) 6,65-6,78 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo X-13:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 597



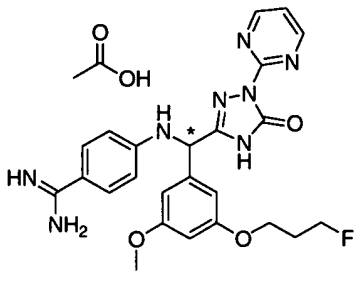
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (br.s, 3H) 3,74 (br.s, 3H) 3,83 (br.s, 6H) 5,63 (br.s, 1H) 6,75-7,00 (m, 4H) 7,35 (br.s, 1H) 7,62 (br.d, J = 8,0 Hz, 2H) 8,79 (br.s, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo X-14:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-(3-fluoropropóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1 -pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 598



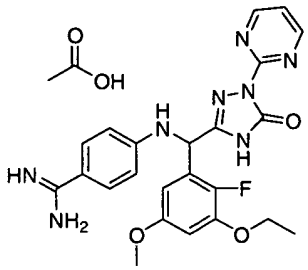
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,09 (quint.d, J = 6,0, 25,6 Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 4,57 (td, J = 6,0, 47,6 Hz, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 6,74 (br.s, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (br.s, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (br.d, J = 4,0 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo X-15:

Acetato de 4-{[(3-etóxi-2-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 599



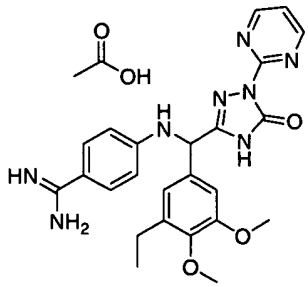
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 4,07 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,96 (s, 1H) 6,53-6,67 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 479 $(M+H)^+$

Exemplo X-16:

Acetato de 4-{[(3-etil-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 600



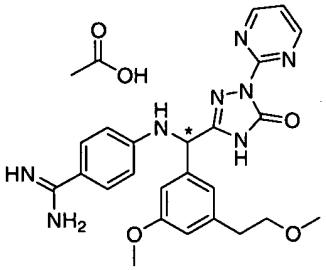
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,61 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 475 $(M+H)^+$

Exemplo X-17:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-metóxi-5-(2-metoxietil)fenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 601



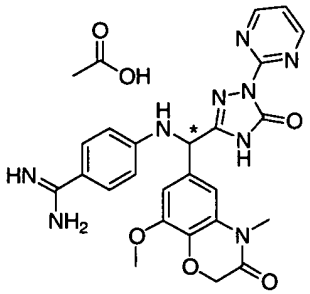
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,29 (s, 3H) 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 5,59 (s, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,86 (d J = 8,8 Hz, 2H) 6,94-7,00 (m, 1H) 7,02 (s,1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-18:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(8-metóxi-4-metil-3-oxo-3,4-diidro-2H- benzo[1,4]oxazin- 6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 602



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,27 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 4,56 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,89 (d J = 8,8 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

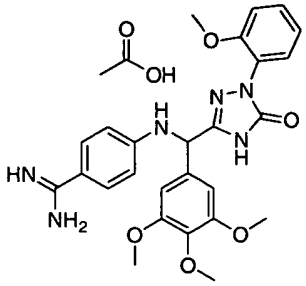
Tempo de retenção de HPLC: 21 minutos.

Exemplo X-19:

Acetato de 2-{[[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-

(3,4,5-trimetoxifenil)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 603



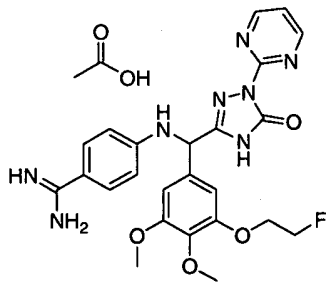
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,84 (s, 6H) 5,62 (s, 1H) 6,86 (s, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (ddd, J = 1,2, 7,6, 7,6 Hz, 1H) 7,14 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H) 7,44 (ddd, J = 1,6, 7,6, 8,4 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 505 $(M+H)^+$

Exemplo X-20:

Acetato de 4-{[[3-(2-fluoroetóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 604



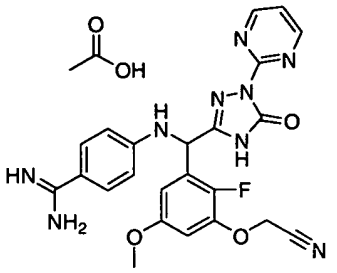
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,10-4,30 (m,2H) 4,67 (td, J = 4,0, 48,0 Hz, 2H) 5,65 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90 (s, 1H) 6,92 (s, 1H) 7,33 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 509 $(M+H)^+$

Exemplo X-21:

Acetato de 4-{[(3-cianometóxi-2-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 605



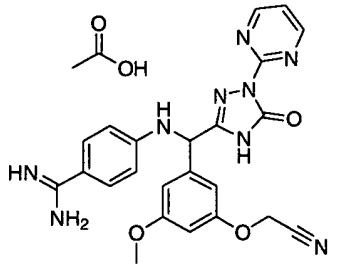
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 5,05 (s, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,7$_{2-6}$,83 (m, 2H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 490 $(M+H)^+$

Exemplo X-22:

Acetato de 4-{[(3-cianometóxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 606



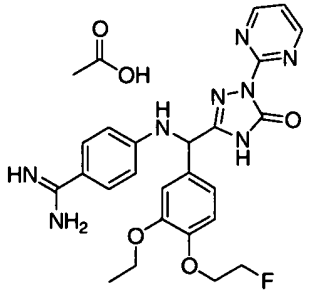
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,96 (s, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,56 (dd, J = 2,0,2,4 Hz, 1H) 6,80-6,93 (m, 4H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 472 $(M+H)^+$

Exemplo X-23:

Acetato de 4-{[[3-etóxi-4-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 607



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 4,05 (q,

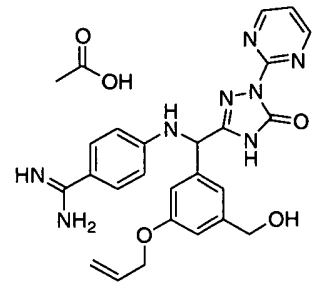
J = 6,8 Hz, 2H) 4,14 - 4,30 (m, 2H) 4,60-4,80 (m, 2H) 5,65 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 493 $(M+H)^+$

Exemplo X-24:

Acetato de 4-{[(3-alilóxi-5-hidroximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 608



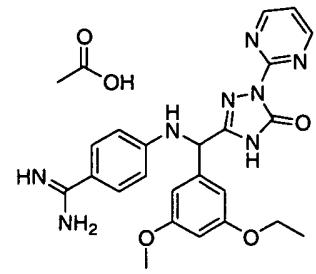
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 4,51 (ddd, J = 1,6, 1,6, 5,2 Hz, 2H) 4,55 (s, 2H) 5,19 (tdd, J = 1,6, 1,6, 10,4 Hz, 1H) 5,34 (tdd, J = 1,6, 1,6, 17,2 Hz, 1H) 5,66 (s, 1H) 6,00 (tdd, J = 5,2, 10,4, 17,2 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,89 (br.s, 1H) 7,04 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 7,13 (br.s, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

Exemplo X-25:

Acetato de 4-{[(3-etóxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 609



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,99 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,59 (s, 1H) 6,41 (dd, J = 1,6, 2,4 Hz, 1H) 6,71 (br.s, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz,

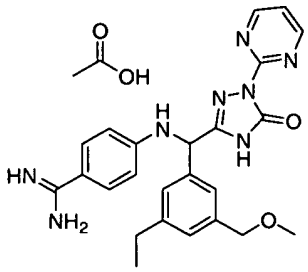
2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$

Exemplo X-26:

Acetato de 4-{[(3-etil-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 610



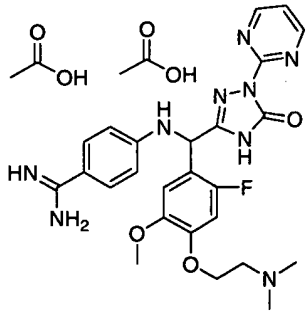
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,66 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 3,36 (s, 3H) 4,43 (s, 2H) 5,69 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,14 (s, 1H) 7,34 (br.s, 3H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 459 $(M+H)^+$

Exemplo X-27:

Diacetato de 4-{[[4-(2-dimetilaminoetóxi)-2-flúor-5-metoxifenil]-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 611



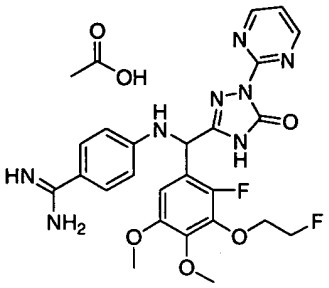
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (br.s, 6H) 2,76 (br.s, 6H) 3,25 (br.s, 2H) 3,84 (br.s, 3H) 4,18 (br.s, 2H) 5,91 (br.s, 1H) 6,70-7,00 (m, 3H) 7,20 (br.s, 1H) 7,32 (br.s, 1H) 7,61 (br.s, 2H) 8,77 (br.s, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 522 $(M+H)^+$

Exemplo X-28:

Acetato de 4-{[[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-4,5-dimetoxifenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 612



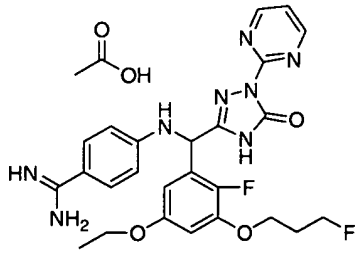
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,25-4,39 (m,2H) 4,56-4,76 (m, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 527 $(M+H)^+$

Exemplo X-29:

Acetato de 4-{[[5-etóxi-2-flúor-3-(3-fluoropropóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 613



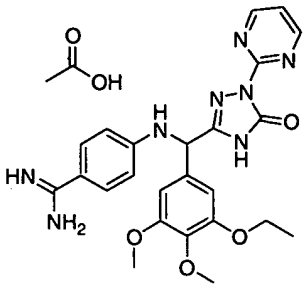
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 2,16 (quint.d, J = 6,0, 25,2 Hz, 2H) 3,93 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 4,62 (td, J = 6,0, 47,2 Hz, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,55-6,69 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 525 $(M+H)^+$

Exemplo X-30:

Acetato de 4-{[(3-etóxi-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 614



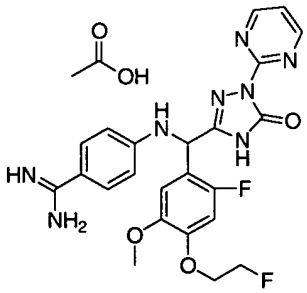
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,94 - 4,12 (m, 2H) 5,61 (s, 1H) 6,78-6,98 (m, 4H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Exemplo X-31:

Acetato de 4-{[[2-flúor-4-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 615



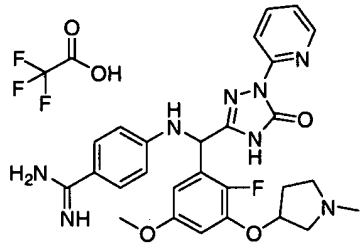
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,03-4,24 (m, 2H) 4,63 (td, J = 4,0, 47,6 Hz, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,78-6,94 (m, 3H) 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 497 $(M+H)^+$

Exemplo X-32:

Acetato de 4-{[[2-flúor-5-metóxi-3-(1-metilpirrolidin-3-ilóxi)fenil]-(5-oxo-1- piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 616

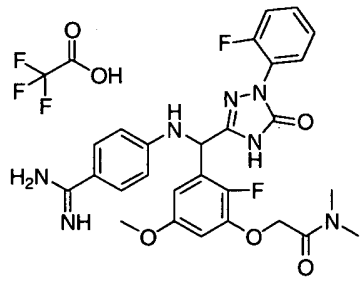


Espectro de massa (ESI)m/z: 533 $(M+H)^+$

Exemplo X-33:

Trifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-fluorofenil)-5- oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-flúor-5-metoxifenóxi)- N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 617



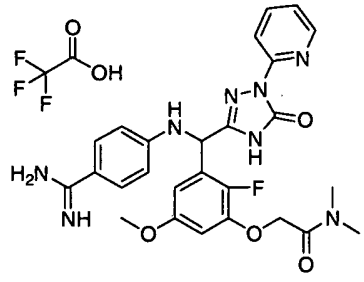
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,96 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,60-6,63 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H) 7,4$_{2-7}$,48 (m, 2H) 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 552 $(M+H)^+$

Exemplo X-34:

Trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-flúor-5-metoxifenóxi}- N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 618



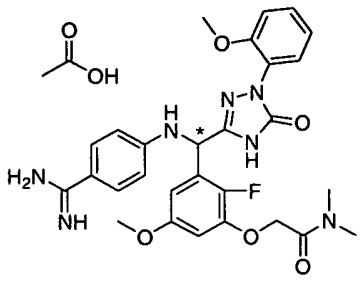
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,97 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 6,03 (s, 1H) 6,58-6,64 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,35 (dd, J = 6,0, 6,4 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,02 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H) 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 535 $(M+H)^+$

Exemplo X-35: Acetato de 2-(3-{(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[1- (2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-flúor- 5-

metoxifenóxi)-N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 619



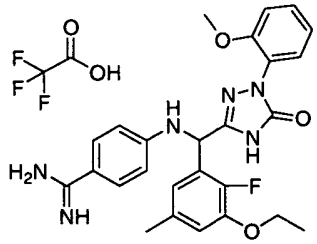
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 2,97 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,60 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,66 (dd, J = 2,8, 4,4 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H) 7,39-7,43 (m, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos.

Exemplo X-36:

Trifluoroacetato de 4-({(3-etóxi-2-flúor-5-metilfenil)-[1-(2-metoxifenil)-5- oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 620



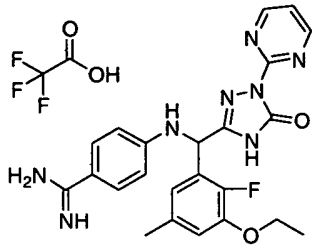
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,29 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 4,09 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,83-6,87 (m, 3H) 6,91 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H) 7,02 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H) 7,13 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H) 7,30 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H) 7,43 (ddd, J = 1,6, 7,6, 8,4 Hz, 1H) 7,62-7,65 (m, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Exemplo X-37:

Trifluoroacetato de 4-{[(3-etóxi-2-flúor-5-metilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 621



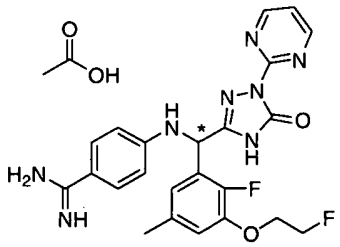
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 2,25 (s, 3H) 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,8$_{1-6}$,88 (m, 4H) 7,35 (br.s, 1H) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,76 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 463 $(M+H)^+$

Exemplo X-38:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metilfenil)-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 622



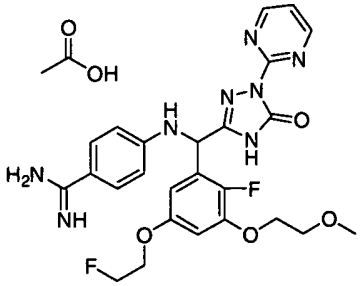
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,25 (s, 3H) 4,21-4,31 (m, 2H) 4,64 - 4,79 (m, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,88-6,93 (m, 2H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-39:

Acetato de 4-{[[2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)-3-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 623



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,97 (s, 3H) 3,42 (s, 3H) 3,74-3,76 (m, 2H) 4,09-4,18 (m, 4H) 4,57-4,73 (m, 2H) 6,01 (s, 1H) 6,64-6,72 (m, 2H) 6,87 (d, J

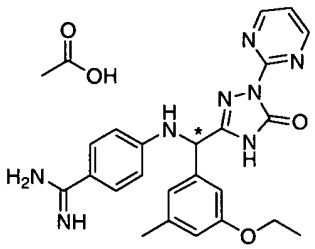
= 8,0 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 541 $(M+H)^+$

Exemplo X-40:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-etóxi-5-metilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

Fórmula Química 624



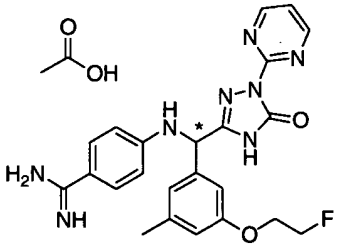
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 3,99 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,55 (s, 1H) 6,67 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 6,90 (s, 1H) 6,94 (s, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo X-41:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-(2-fluoroetóxi)-5-metilfenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 625



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 4,11-4,21 (m, 2H) 4,59-4,73 (m, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,72 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (s, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

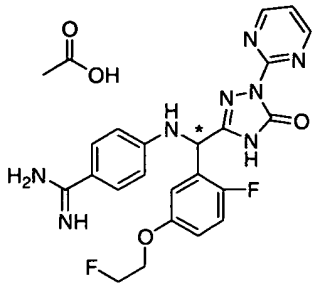
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-42:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-

4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 626



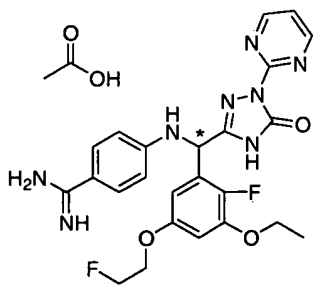
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 4,10-4,20 (m, 2H) 4,57-4,72 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,9$_{1-6}$,95 (td, J = 3,6, 9,2 Hz, 1H) 7,07 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,14 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-43:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[3-etóxi-2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 627



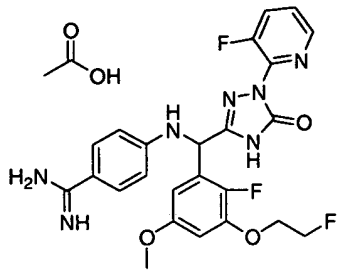
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 4,05-4,16 (m, 4H) 4,56-4,71 (m, 2H) 5,94 (s, 1H) 6,63-6,66 (m, 2H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos

Exemplo X-44:

Acetato de 4-{[[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(1-(3-fluoropiridin- 2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 628



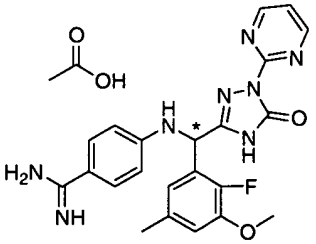
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 4,23 - 4,32 (m, 2H) 4,65 - 4,80 (m, 2H) 6,01 (s, 1H) 6,63 - 6,69 (m, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,56 (quinteto, J = 4,4 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,83 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI) m/z: 514 $(M+H)^+$

Exemplo X-45:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-3-metóxi-5-metilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 629



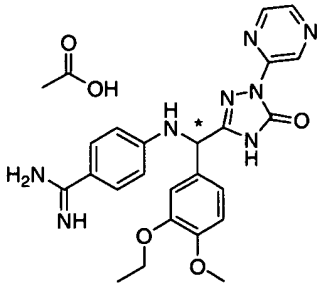
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,93 (s, 1H) 6,8$_{1-6}$,86 (m, 2H) 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-46:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(3-etóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirazin-2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 630



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s, 3H) 3,81 (s,

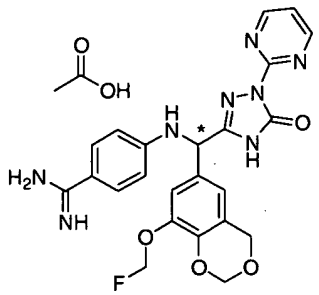
3H) 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,83 - 6,87 (m, 2H) 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,57 - 7,61 (m, 2H) 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 8,47 (br.s, 1H) 9,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-47:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(8-fluorometóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 631



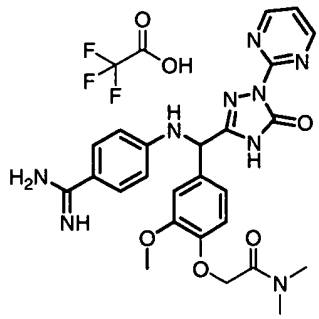
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,59 (s, 1H) 5,68 (d, J = 54,0 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

Exemplo X-48:

Trifluoroacetato de 2-{4-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-metoxifenóxi}-N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 632



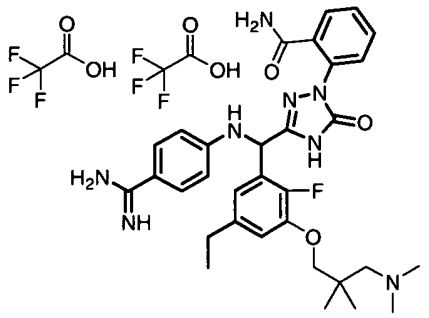
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 2,96 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 4,81 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,06 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 518 $(M+H)^+$

Exemplo X-49:

Bistrifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il)benzamida.

Fórmula Química 633

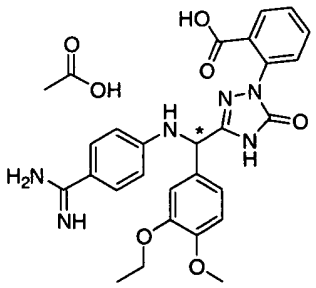


Espectro de massa (ESI)m/z: 603 $(M+H)^+$

Exemplo X-50:

Acetato de ácido (R) e S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3-etóxi-4 -metoxifenil)metil]-5-oxo- 4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 634



^{1}H-RMN (d6-DMSO) δ 1,31 (br.s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,01 (br.s, 2H) 5,36 (s, 1H) 6,84 (br.d, J = 6,0 Hz, 2H) 6,95 (br.d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,05 (br.d, J = 6,4 Hz, 1H) 7,21-7,33 (m, 3H) 7,52 (br.d, J = 7,6 Hz, 2H) 7,68 (br.d, J = 6,4 Hz, 1H) 8,36 (br.s, 1H) (dados para mistura racêmica).

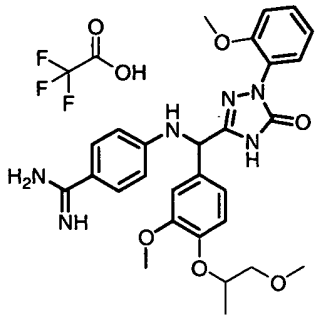
Espectro de massa (ESI)m/z: 503 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-51:

Trifluoroacetato de 4-({[3-metóxi-4-(2-metóxi-1-metiletóxi)fenil]-[1-(2- metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 635

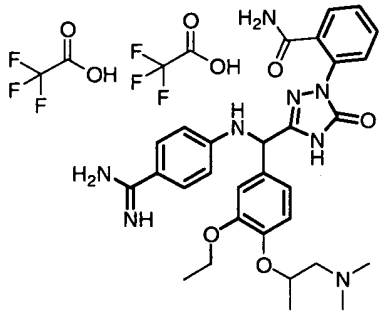


Espectro de massa (ESI) m/z: 533 $(M+H)^+$

Exemplo X-52:

Bistrifluoroacetato 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(2-dimetilamino-1 -metil-etóxi)-3-etoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzamida.

Fórmula Química 636

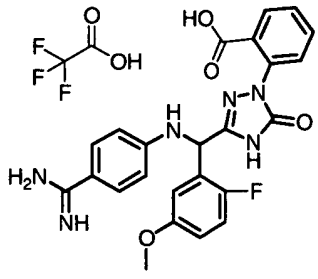


Espectro de massa (ESI)m/z: 573 $(M+H)^+$

Exemplo X-53:

Trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-5- metoxi-fenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 637



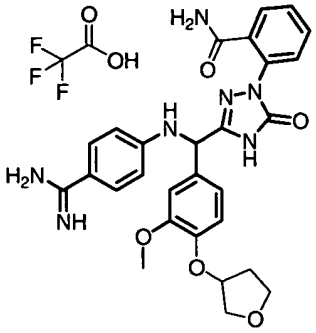
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,93 (m, 1H) 7,05 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H) 7,11 (t, J = 9,2 Hz, 1H) 7,47-7,66 (m, 3H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,96 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

Exemplo X-54:

Trifluoroacetato 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-metóxi-4- (tetraidrofuran-3-ilóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1- il)benzamida.

Fórmula Química 638

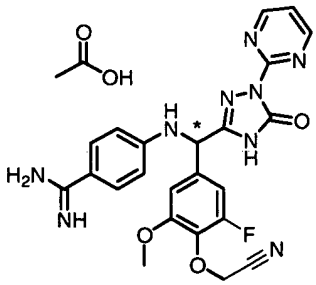


Espectro de massa (ESI)m/z: 544 $(M+H)^+$

Exemplo X-55:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-cianometóxi-3-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo -1-pirimidin- 2 -il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 639



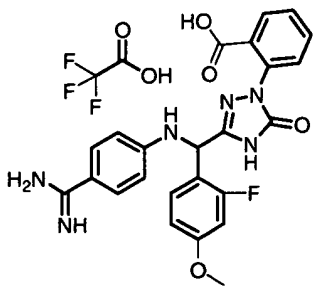
Espectro de massa (ESI)m/z: 490 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 13 min

Exemplo X-56:

Trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4- metoxi-fenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 640



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,81 (s, 3H) 5,92 (s, 1H) 6,80 (m, 2H) 6,86

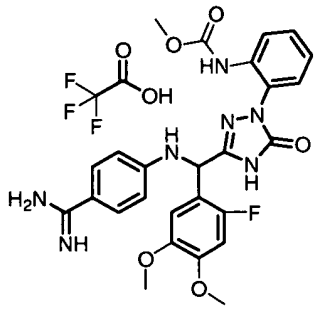
(d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,38 - 7,66 (m, 4H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,96 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$

Exemplo X-57:

Trifluoroacetato de éster metílico de ácido 2-{3-[(4- carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo -4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il} fenil)carbâmico.

Fórmula Química 641



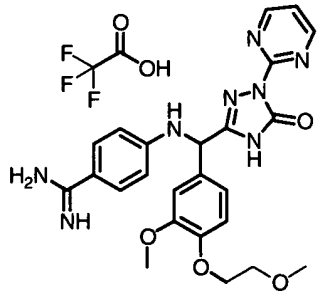
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,67 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,86 (m, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,02 (m, 1H) 7,03 (m, 1H) 7,44 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (m, 1H)

Espectro de massa (ESI) m/z: 536 $(M+H)^+$

Exemplo X-58:

Trifluoroacetato de 4-{[[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 642



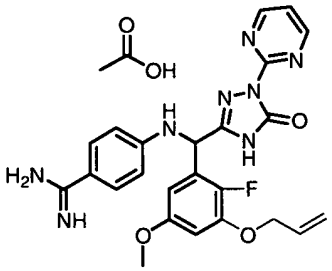
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,41 (s, 3H) 3,73 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,12 (m, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Exemplo X-59:

Acetato de 4-{[[3-alilóxi-2-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 643



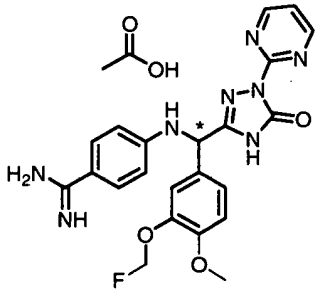
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (br.s, 3H) 3,76 (br.s, 3H) 4,60 (br.s, 2H) 5,24 (br.d, J = 10 Hz, 1H) 5,45 (br.d, J = 17 Hz, 1H) 5,97 (br.s, 1H) 6,03 (m, 1H) 6,62 (br.s, 2H) 6,84 (br.s, 2H) 7,35 (br.s, 1H) 7,61 (br.s, 2H) 8,81 (br.s, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$

Exemplo X-60:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-fluorometóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 644



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,64 (s, 1H) 5,66 (d, J = 54 Hz, 2H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,28 (br.d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,32 (m, 2H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H) (dados para mistura racêmica).

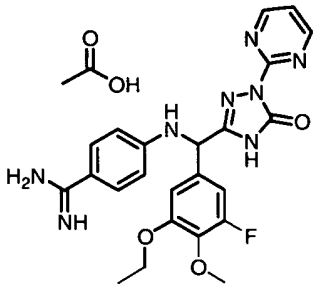
Espectro de massa (ESI)m/z: 465 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-61:

Acetato de 4-{[(3-etóxi-5-flúor-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 645



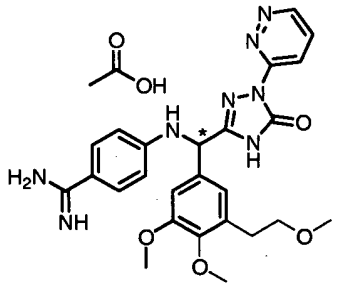
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,64 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H) 7,03 (br.s, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 479 $(M+H)^+$

Exemplo X-62:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3,4-dimetóxi-5-(2-metoxietil)fenil]-(5-oxo-1- pirida-zin- 3-il-4,5 -diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 646



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,64 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H) 8,50 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica).

Espectro de massa (ESI)m/z: 505 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

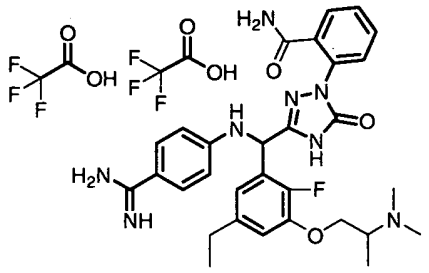
Tempo de retenção de HPLC: 9 minutos.

Exemplo X-63:

Bistrifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilamino-

propóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il)benzamida.

Fórmula Química 647

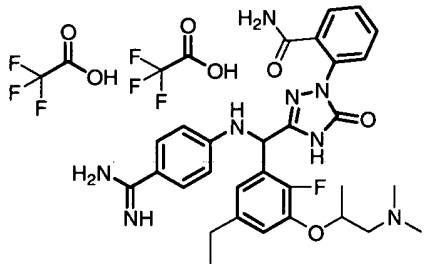


Espectro de massa (ESI)m/z: 575 $(M+H)^+$

Exemplo X-64:

Bistrifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilamino-1-metiletóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il)benzamida.

Fórmula Química 648

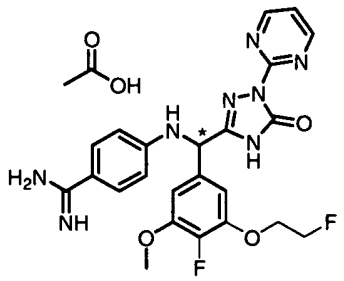


Espectro de massa (ESI)m/z: 575 $(M+H)^+$

Exemplo X-65:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[4-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2- il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 649



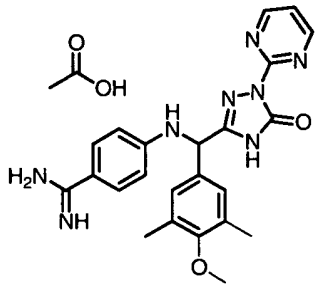
Espectro de massa (ESI) m/z: 497 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-66:

Acetato de 4-{[(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 650



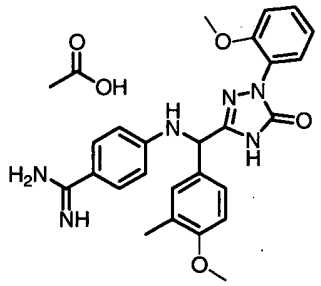
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,25 (s, 6H) 3,68 (s, 3H) 5,55 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (s, 2H) 7,32 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 445 $(M+H)^+$

Exemplo X-67:

Acetato de 4-{[(4-metóxi-3-metilfenil)-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 651



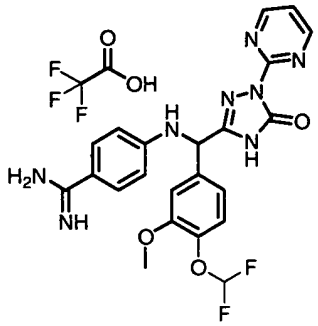
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,57 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,30 (m, 3H) 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 459 $(M+H)^+$.

Exemplo X-68:

Trifluoroacetato de 4-{[(4-difluorometóxi-3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 652



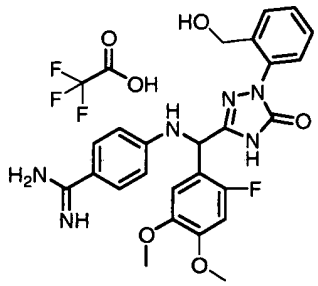
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,88 (s, 3H) 5,76 (s, 1H) 6,70 (t, J = 75,2 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,15 (m, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,38 (br.s, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 483 $(M+H)^+$.

Exemplo X-69:

Trifluoroacetato de 4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(2-hidroximetilfenil)- 5-oxo- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 653



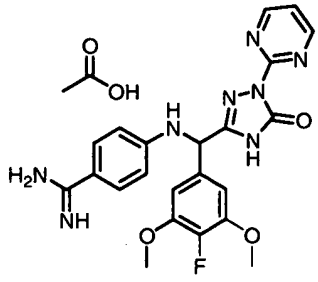
^{1}H-RMN (d6-DMSO) δ 3,77 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 4,54 (d, J = 3,2 Hz, 2H) 5,96 (s, 1H) 6,85 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,34-7,64 (m, 4H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) .

Espectro de massa (ESI)m/z: 493 $(M+H)^+$.

Exemplo X-70:

Acetato de 4-{[(4-flúor-3,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 654

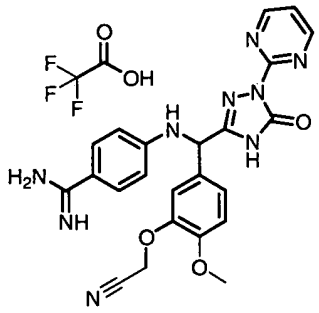


Espectro de massa (ESI)m/z: 465 $(M+H)^+$.

Exemplo X-71:

Trifluoroacetato de 4-{[(3-cianometóxi-4-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 655



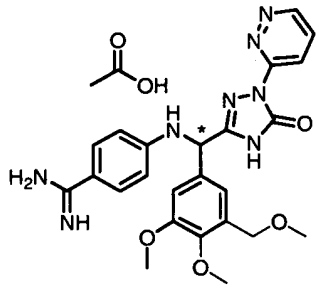
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,75 (s, 3H) 4,85 (s, 2H) 5,96 (s, 1H) 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,17 (m, 2H) 7,26 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 472 $(M+H)^+$.

Exemplo X-72:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3,4-dimetóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo-1- piridazin-3-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 656



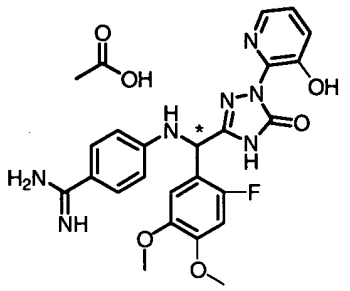
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,35 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,44 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 9,2,4,8 Hz, 1H) 8,50 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 9 minutos.

Exemplo X-73:

Acetato de (R) e (S)-4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(3-hidroxipiridin-2-il)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 657



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 5,92 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,28 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,99 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica) .

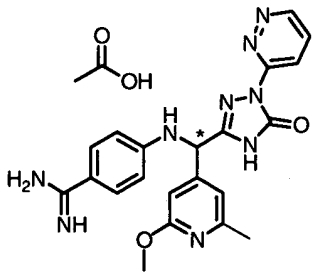
Espectro de massa (ESI)m/z: 480 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-74:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 658



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 2,39 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,67 (s, 1H) 6,78 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,99 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,77 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H) 8,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 9,03 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica).

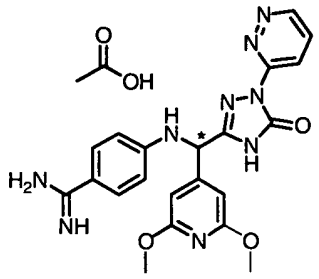
Espectro de massa (ESI)m/z: 432 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos .

Exemplo X-75:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-(5-oxo-1-piridazin-3-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 659



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,86 (s, 6H) 5,59 (s, 1H) 6,52 (s, 2H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,75 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H) 8,56 (d, J = 9,2 Hz, 1,2 Hz, 1H) 9,00 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica).

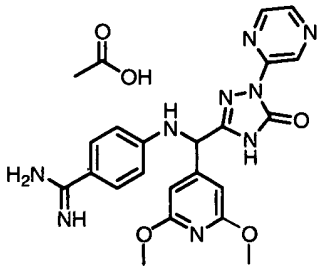
Espectro de massa (ESI)m/z: 448 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo X-76:

Acetato de 4-{[(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-(5-oxo-1-pirazin-2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 660



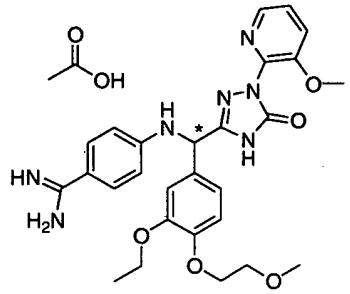
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,87 (s, 6H) 5,60 (s, 1H) 6,50 (s, 2H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,41 (br.s, 1H) 8,48 (br.s, 1H) 9,42 (br.s, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 448 $(M+H)^+$.

Exemplo X-77:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-etóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-[1-(3- metoxipiridin-2-il)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino) benzamidina.

Fórmula Química 661



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 3,42 (s, 3H) 3,72-3,75 (m, 2H) 3,87 (s, 3H) 4,03-4,12 (m, 2H) 4,13-4,14 (m, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,06 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,52 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,67 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H) 8,10 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H) (dados para mistura racêmica).

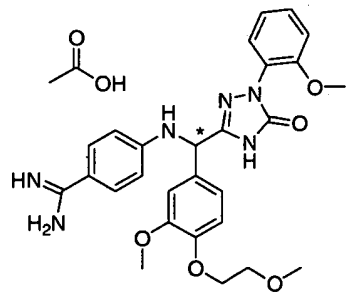
Espectro de massa (ESI)m/z: 534 $(M+H)^+$

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (coluna: CHIRALPAK® AD, 2 cmφ × 25 cmL, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: 2-propanol / hexano = 1/2, 0,1% de ácido trifluoroacético, taxa de eluição; 9 ml / minuto).

Exemplo X-78:

Acetato de (R) e (S)-4-({[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 662



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,72-3,75 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,12-4,14 (m, 2H) 5,61 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,03 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 2,4, 5,2 Hz, 1H) 7,13-7,15 (m, 2H) 7,31 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H) 7,43 (ddd, J = 1,6, 7,6, 9,2 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 519 $(M+H)^+$.

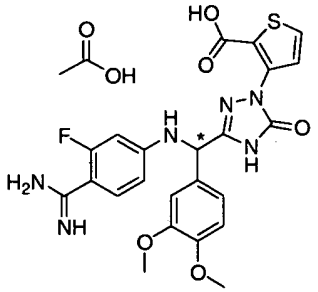
Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Coluna: CHIRAL-

PAK® AD, 2 cmφ x 25 cmL, Fabricante: Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvel: 2-propanol/hexano = 2/3, 0,1% de ácido trifluoroacético, Taxa de eluição: 9 ml / minuto).

Exemplo X-79:

Acetato de ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoil-3-fluorofenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 663



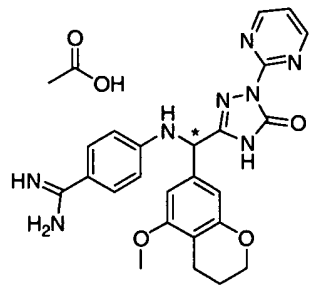
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,56 (s, 1H) 6,60 (dd, J = 14,4, 2,0 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,06-7,09 (m, 2H) 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto).

Exemplo X-80:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(5-metoxicroman-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 664



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,87-1,94 (m, 5H) 2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,06 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,52 (s, 1H) 6,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J

= 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H) .

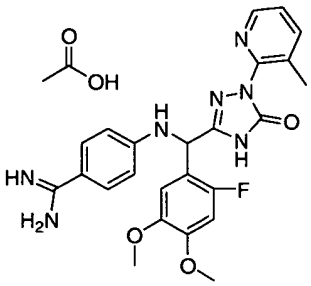
Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-81:

Acetato de 4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[1-(3-metilpiridin-2-il)-5-oxo- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 665



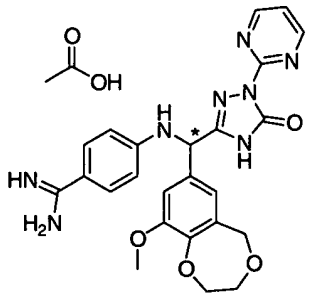
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,97 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 5,96 (s, 1H) 6,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,44 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,86 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 478 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Exemplo X-82:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(9-metóxi-2,3-diidro-5H-benzo[e][1,4]dioxepin-7-il)-(5- oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 666



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,96 - 4,05 (m, 4H) 4,64 (s, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J

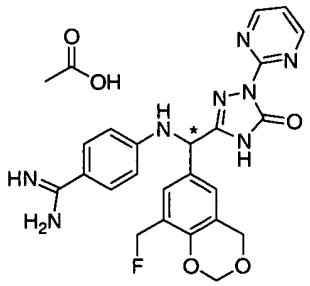
= 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Exemplo X-83:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-fluorometil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 667



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 4,88 (m, 2H) 5,26 (s, 2H) 5,30 (s, 1H) 5,42 (s, 1H) 5,58 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,24 (br.s, 1H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,45 (br.s, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

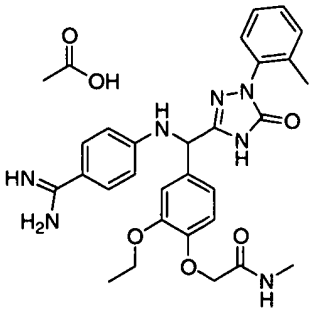
Espectro de massa (ESI)m/z: 477 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 14 minutos.

Exemplo X-84:

Acetato de 2-{4-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-o-tolil-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-etoxifenóxi}-N-metilacetamida.

Fórmula Química 668



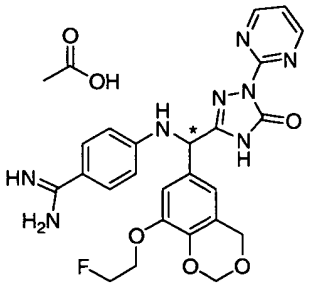
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,96 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 2,81 (s, 3H) 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H) 4,51 (s, 2H) 5,68 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,26-7,28 (m, 2H) 7,3$_{2-7}$,35 (m, 2H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 530 $(M+H)^+$.

Exemplo X-85:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[8-(2-fluoroetóxi)-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 669



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 4,20 (q, J = 4,0 Hz, 1H) 4,27 (q, J = 4,0 Hz, 1H) 4,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 4,74 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 4,86 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,52 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,85-6,88 (m, 1H) 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

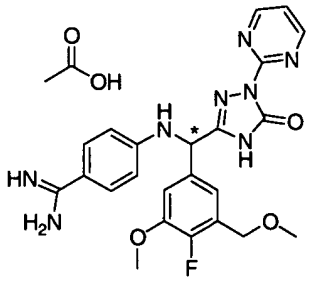
Espectro de massa (ESI)m/z: 507 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos.

Exemplo X-86:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(4-flúor-3-metóxi-5-metoximetilfenil)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 670



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,34 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 4,47 (s, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,26 - 7,29 (m, 2H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

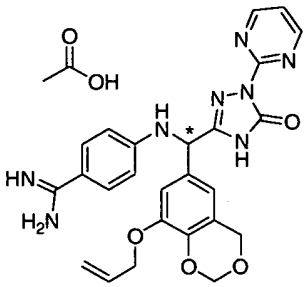
Espectro de massa (ESI)m/z: 479 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos.

Exemplo X-87:

(R) e (S)-4-{[(8-aliloxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 671



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 4,52 (d, J = 4,4 Hz, 2H) 4,83 (m, 2H) 5,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 5,22 (s, 2H) 5,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H) 5,56 (s, 1H) 5,94-6,03 (m, 1H) 6,78 - 6,90 (m, 3H) 7,03 (s, 1H) 7,31 (br.s, 1H) 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,4 Hz, 2H) (dados para mistura racêmica).

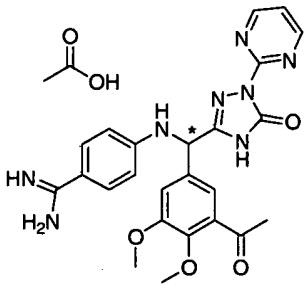
Espectro de massa (ESI)m/z: 501 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica)

Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos.

Exemplo X-88:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-acetyl-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

[Fórmula Química 672]



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 5,62 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

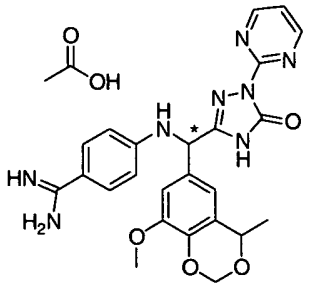
Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-89:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metóxi-4-metil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 673



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,47, 1,52 (cada d, J = 6,8 Hz, total 3H) 1,92 (s, 3H) 3,81, 3,82 (cada s, total 3H) 5,03 (q, J = 6,4 Hz, 1H) 5,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 5,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 5,57 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,92 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

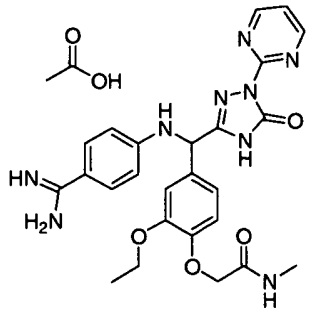
Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos.

Exemplo X-90:

Acetato de 2-{4-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-etoxifenóxi}-N-metilacetamida.

Fórmula Química 674



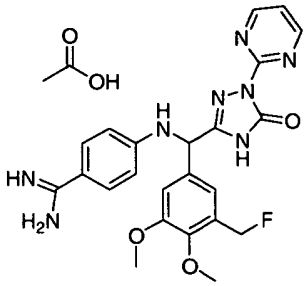
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,97 (s, 3H) 2,81 (s, 3H) 4,06 - 4,14 (m, 2H) 4,50 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,10 (br.d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,22 (br.s, 1H) 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 518 $(M+H)^+$.

Exemplo X-91:

Acetato de 4-{[(3-fluorometil-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 675



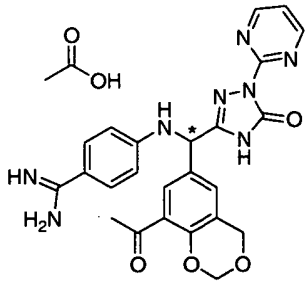
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,31 (s, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,61 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,28 (s, 2H) 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 8,77 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 479 $(M+H)^+$

Exemplo X-92:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-acetóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 676



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,58 (s, 3H) 4,93 (m, 2H) 5,34 (s, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,41 (br.s, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,79 (br.s, 1H) 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

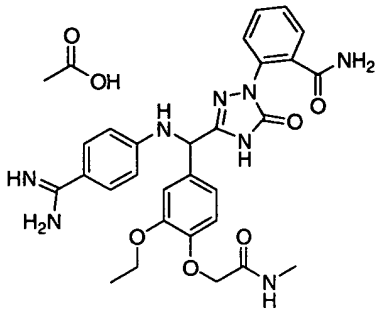
Espectro de massa (ESI)m/z: 487 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

Exemplo X-93:

Acetato de 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(3-etóxi-4- metilcarbamoilmetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 1-il}benzamidina.

Fórmula Química 677



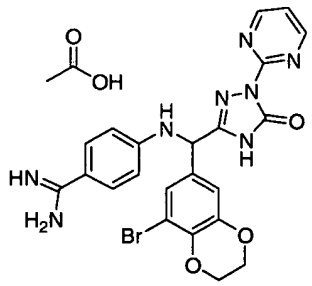
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 2,82 (s, 3H) 4,10 - 4,15 (m, 2H) 4,50 (s, 2H) 5,63 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H) 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,46 (dt, J = 1,6, 7,2 Hz, 2H) 7,52 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H) 7,57 (ddd, J = 1,6, 7,2, 8,0 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 559 $(M+H)^+$

Exemplo X-94:

Acetato de 4-{[(8-bromo-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 678



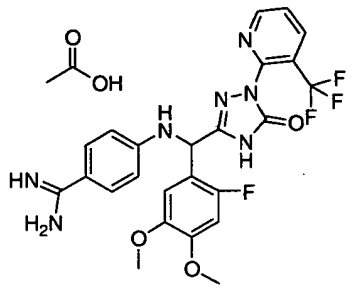
^{1}H-RMN ($CD_3OD+CD_3CO_2D$) δ 4,26 (t, J = 2,8 Hz, 2H) 4,34 (t, J = 3,6 Hz, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,40 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,82 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 523 $(M+H)^+$

Exemplo X-95:

Acetato de 4-({(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(3-trifluorometilpiridin- 2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 679



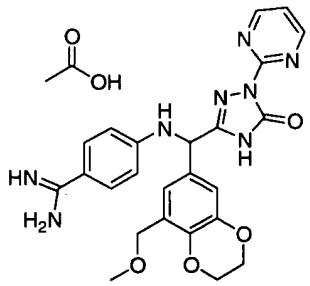
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,90 (s, 1H) 6,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,72 (ddd, J = 0,4, 4,4, 8,0 Hz, 1H) 8,34 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H) 8,79 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 532 $(M+H)^+$

Exemplo X-96:

Acetato de 4-{[(8-metoximetil-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 680



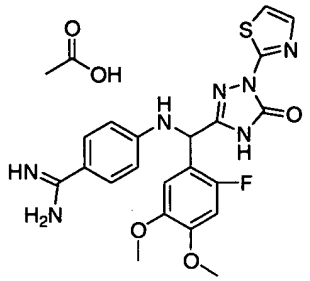
^{1}H-RMN (CD_3CO_2D) δ 3,41 (s, 3H) 4,22-4,32 (m, 4H) 4,51 (s, 2H) 5,77 (s, 1H) 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,92 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 489 $(M+H)^+$

Exemplo X-97:

Acetato de 4-{[(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-thiazol-2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 681



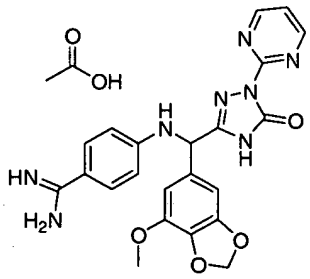
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 5,89 (s, 1H) 6,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 470 $(M+H)^+$

Exemplo X-98:

Acetato de 4-{[(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 682



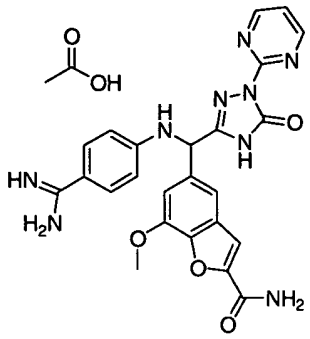
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,58 (br.s, 1H) 5,92 (s, 2H) 6,73 (br.s, 1H) 6,78-6,82 (m, 3H) 7,34 (br.s, 1H) 7,62 (br.s, 2H) 8,78 (br.s, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 461 $(M+H)^+$

Exemplo X-99:

Acetato de amida de ácido 5-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-7-metoxibenzofuran- 2-carboxílico.

Fórmula Química 683



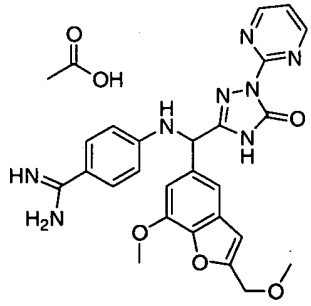
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,89 (s, 3H) 3,98 (s, 3H) 5,65 (s, 1H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,43 (s, 1H) 7,47 (br.s, 1H) 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 500 $(M+H)^+$

Exemplo X-100:

Acetato de 4-{[(7-metóxi-2-metoximetilbenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 684



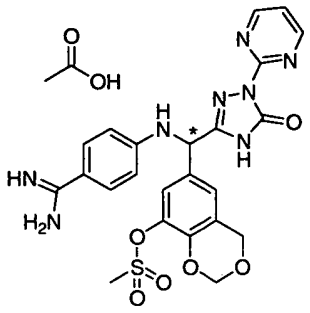
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,90 (s, 3H) 3,36 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 4,49 (s, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,09 (s, 1H) 7,23 (br.s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,73 (d, J = 4,0 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 501 $(M+H)^+$

Exemplo X-101:

Ácido éster de acetato de 6-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-4H- benzo[1,3]dioxin-8-ila de ácido metanossulfônico.

Fórmula Química 685



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,23 (s, 3H) 4,91 (m, 2H) 5,30 (s, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

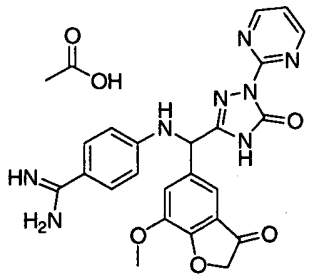
Espectro de massa (ESI)m/z: 539 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos.

Exemplo X-102:

Acetato de 4-{[(7-metóxi-3-oxo-2,3-diidrobenzofuran-5-il)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 686



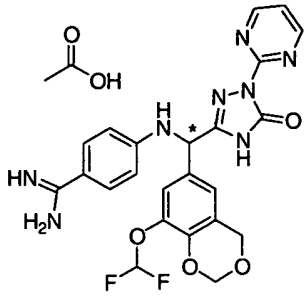
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,73 (s, 2H) 5,66 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

Exemplo X-103:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-difluorometóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6- il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 687



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 4,59 (br.s, 2H) 5,27 (s, 2H) 5,55 (s, 1H) 6,74 (t, J = 74,8 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,13 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,26 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,75 - 8,78 (m, 2H).

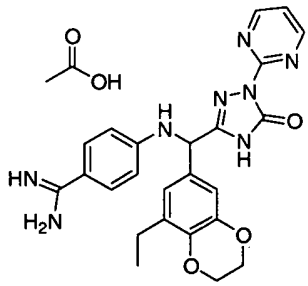
Espectro de massa (ESI)m/z: 511 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-104:

Acetato de 4-{[(8-etil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 688



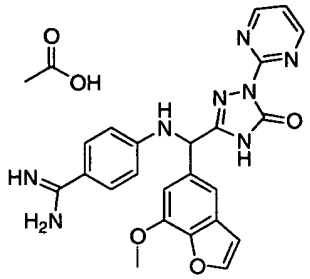
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,93 (s, 3H) 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 4,16-4,25 (m, 4H) 5,55 (s, 1H) 6,80-6,91 (m, 4H) 7,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8z, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 473 $(M+H)^+$

Exemplo X-105:

Acetato de 4-{[(7-metoxibenzofuran-5-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 689



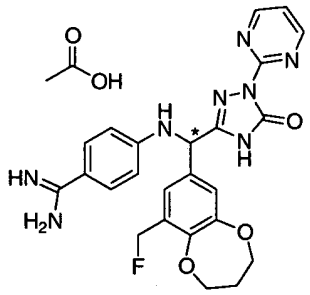
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 5,72 (s, 1H) 6,77 (s, 1H) 6,86 (br.d, J = 6,4 Hz, 2H) 7,08 (br.s, 1H) 7,28 (br.s, 1H) 7,38 (br.s, 1H) 7,57 (br.d, J = 6,4 Hz, 2H) 7,71 (s, 1H) 8,75 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 457 $(M+H)^+$

Exemplo X-106:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(9-fluorometil-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin- 7-il)- (5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil] amino)benzamidina.

Fórmula Química 690



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 2,17 (quint, J = 5,6 Hz, 2H) 4,19 (m, 4H) 5,31 (s, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,57 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,18 (br.s, 1H) 7,25 (br.s, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

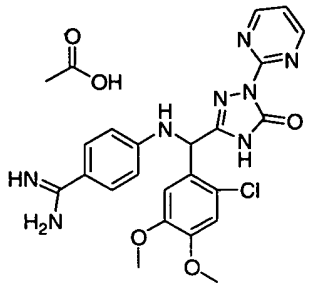
Espectro de massa (ESI)m/z: 491 $(M+H)^+$(dados para mistura racêmica).

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-107:

Acetato de 4-{[(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 691



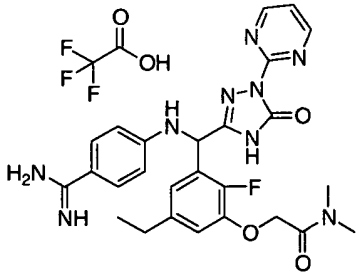
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 6,00 (s, 1H) 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,03 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,31 (br.s, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (br.s, 2H)

Espectro de massa (ESI)m/z: 481 $(M+H)^+$

Exemplo X-108:

Trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]-5-etil-2-fluorofenóxi}-N,N- dimetilacetamida.

Fórmula Química 692



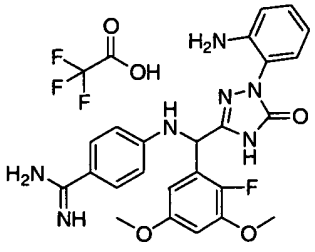
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,50 (q, J = 7,7H, 2H) 2,91 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,8$_{2-6}$,95 (m, 4H) 7,41 (br.s, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI)m/z: 534 $(M+H)^+$

Exemplo X-109:

Trifluoroacetato de 4-{[[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]-(2-flúor-3, 5-dimetoxifenil)metil)amino}benzamidina.

Fórmula Química 693



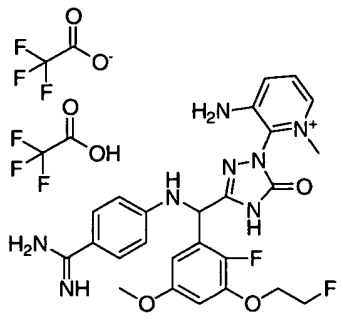
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,64 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 6,04 (s, 1H) 6,60

(dd, J = 5,2, 2,6 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 7,3, 2,6, 1H) 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Exemplo X-110:

Bistrifluoroacetato 3-amino-2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3- (2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)- 1-metilpiridínio.

Fórmula Química 694



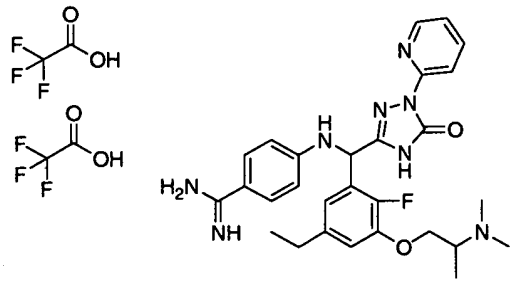
Dois isômeros:

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,73 (s, 3H) 4,03 e 4,08 (s, 3H) 4,24 (m, 1H) 4,31 (m, 1H) 4,66 (m,1H) 4,79 (m,1H) 6,09 e 6,10 (m, 1H) 6,62 e 6,65 (m, 1H) 6,66-6,71 (m, 1H) 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,72 e 7,74 (dd, J = 8,1,5,3 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 8,17 e 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H)

Exemplo X-111:

Bistrifluoroacetato de 4-{[[3-(2-dimetilaminopropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]- (5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina

Fórmula Química 695



Dois isômeros:

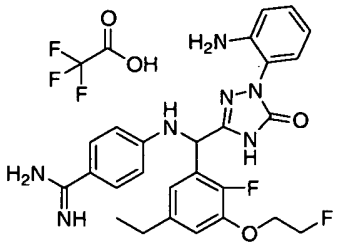
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,45 e 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 2,62 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,95 (s, 6H) 3,83 - 3,93 (m, 1H) 4,30 (dd, J = 11,7, 7,3 Hz, 1H) 4,39 (ddd, J = 11,7, 3,9, 2,4 Hz, 1H) 6,03 (s, 1H) 6,89

(d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,06 (dd, J = 5,9, 0,9 Hz, 1H) 7,09 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 8,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H).

Exemplo X-112:

Trifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]-[5-etil-2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 696

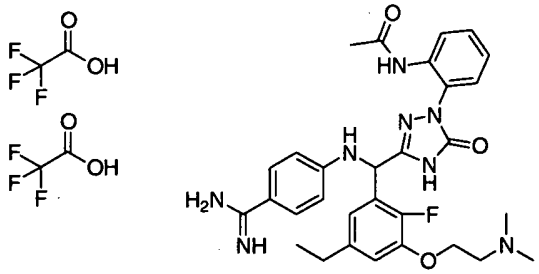


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,60 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 4,25 (m, 1H) 4,33 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,80 (m, 1H) 6,03 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,93 (dd, J = 5,2, 2,2 Hz, 1H) 6,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Exemplo X-113:

Bistrifluoroacetato de N-[2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)fenil]acetamida.

Fórmula Química 697

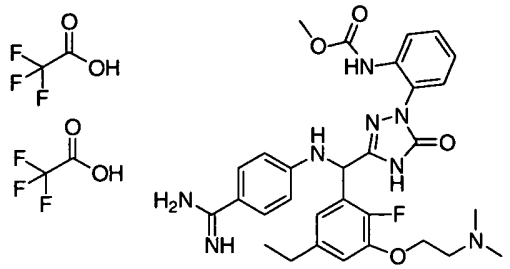


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,97 (s, 3H) 2,63 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 3,00 (s, 6H) 3,64 (t, J = 5,5 Hz, 2H) 4,44 (t, J = 5,5 Hz, 2H) 6,04 (s, 1H) 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,03 (dd, J = 6,0, 1,4 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H) 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Exemplo X-114:

Bistrifluoroacetato de éster metílico de ácido [2-(3-{(4-(carbamimidoilfenilamino)-[3-(2-dimetilaminoetóxi)- 5-etil-2- fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)fenil]carbâmico.

Fórmula Química 698

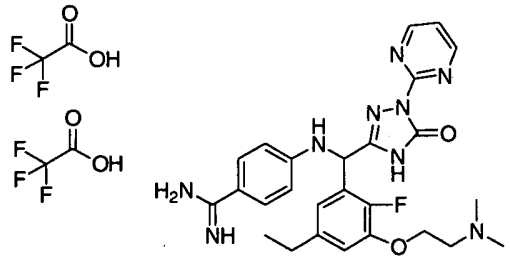


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,64 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 3,00 (s, 6H) 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 3,68 (s, 3H) 4,44 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 6,04 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,04 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H) 7,20 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H) 7,35 - 7,45 (m, 3H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Exemplo X-115:

Bistrifluoroacetato 4-{[[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]- (5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 699



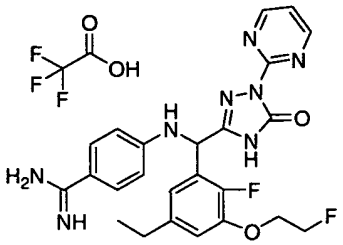
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,12 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,57 (q, J = 7,7 Hz, 2H) 2,95 (s, 6H) 3,55 (m, 2H) 4,38 (m, 2H) 6,05 (br.s, 1H) 6,78 - 7,04 (m, 4H) 7,41 (br.s, 1H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,71 (br.s, 2H).

Espectro de massa (ESI) m/z: 520 $(M+H)^+$

Exemplo X-116:

Trifluoroacetato de 4-{[[5-etil-2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 700

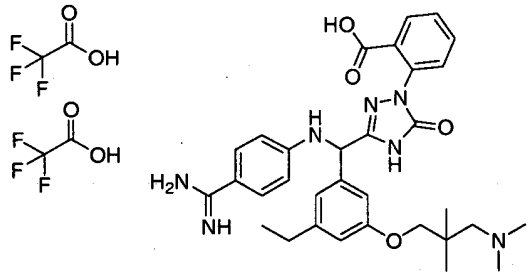


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 2,60 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 4,26 (m, 1H) 4,34 (m, 1H) 4,68 (m, 1H) 4,80 (m, 1H) 6,02 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H) 6,99 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 5,1 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 2H).

Exemplo X-117:

Trifluoroacetato de ácido 2-(3{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(3- dimetilamino- 2,2-dimetilpropóxi)-5-etilfenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol- 1-il}benzóico.

Fórmula Química 701

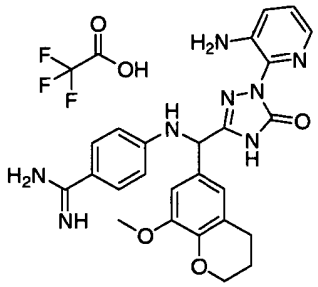


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,23 (s, 6H) 1,25 (t, J = 7,9 Hz, 3H) 2,68 (q, J = 7,9 Hz, 2H) 2,95 (s, 6H) 3,31 (s, 2H) 3,92 (s, 2H) 5,68 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,99 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,49 - 7,53 (m, 2H) 7,64 - 7,67 (m, 3H) 7,94 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H).

Exemplo X-118:

Trifluoroacetato de 4-{[[1-(3-aminopiridin-1-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol- 3-il]-(8-metoxicroman-6-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 702



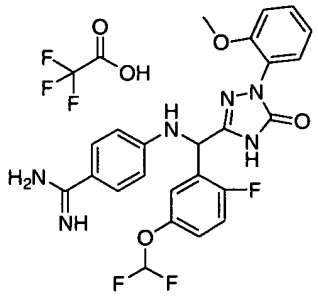
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (m, 2H) 2,75 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,15

(m, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,75 - 6,83 (m, 2H) 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,16 - 7,42 (br.s, 3H) 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Exemplo X-119:

Trifluoroacetato 4-({(5-difluorometóxi-2-fluorofenil)-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil)amino}benzamidina.

Fórmula Química 703

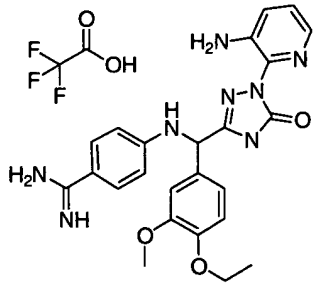


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,81 (s, 3H) 6,03 (s, 1H) 6,74 (t, J = 73,9 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,02 (td, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H) 7,13 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H) 7,17 (m, 1H) 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,27-7,29 (m, 2H) 7,43 (td, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Exemplo X-120:

Trifluoroacetato de 4-{[[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4] triazol-3-il]-(4-etóxi-3-metoxifenil)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 704

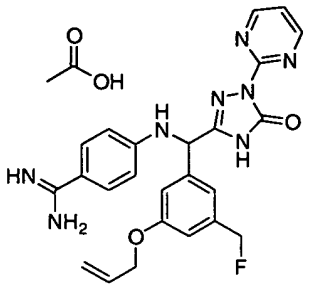


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,05 (q, J = 7,5 Hz, 2H) 5,68 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,07 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 7,28 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 4,3, 1,0 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,84 (dd, J = 4,3,1,0 Hz, 1H)

Exemplo X-121:

Acetato de 4-{[(3-alilóxi-5-fluorometilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

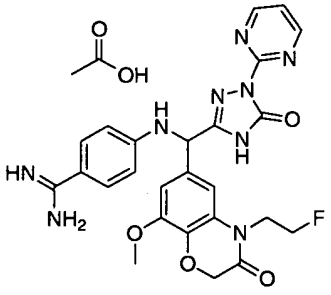
Fórmula Química 705



Exemplo X-122:

Acetato de 4-{[[4-(2-fluoroetil)-8-metóxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-il]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

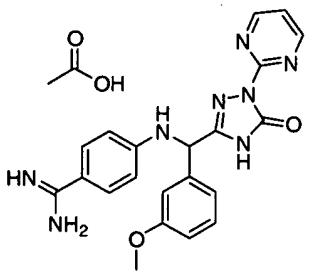
Fórmula Química 706



Exemplo X-123:

Acetato de 4-{[(3-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

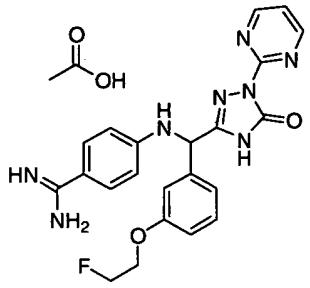
Fórmula Química 707



Exemplo X-124:

Acetato de 4-{[[3-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

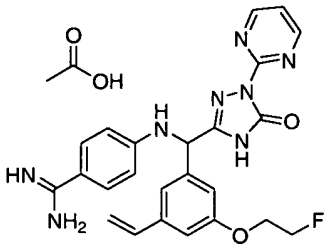
Fórmula Química 708



Exemplo X-125:

Acetato de 4-{[[3-(2-fluoroetóxi)-5-vinilfenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

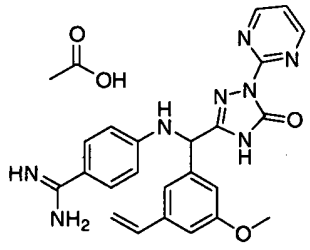
Fórmula Química 709



Exemplo X-126:

Acetato de 4-{[(3-metóxi-5-vinilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

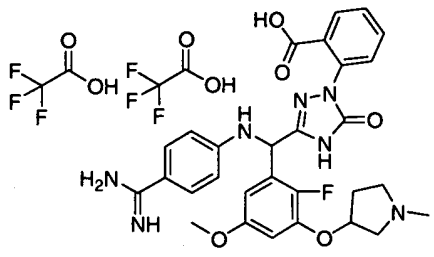
Fórmula Química 710



Exemplo X-127:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-5- metóxi-3- (1-metilpirrolidin-3-ilóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il)benzóico.

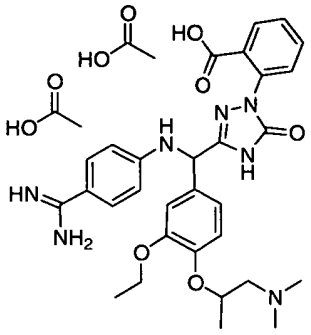
Fórmula Química 711



Exemplo X-128:

Diacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-etoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

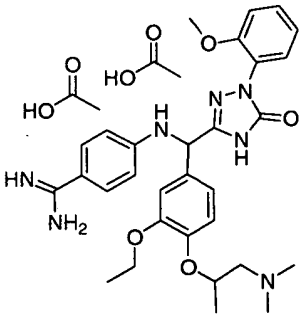
Fórmula Química 712



Exemplo X-129:

Diacetato de 4-({[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-etoxifenil]-[1-(2- metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

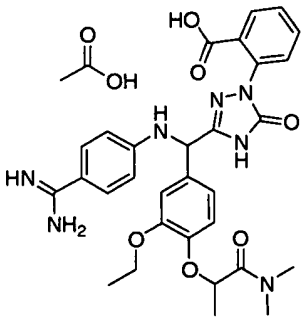
Fórmula Química 713



Exemplo X-130:

Acetato de ácido -(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(1- dimetilcarbamoiletóxi)- 3-etoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] triazol-1-il)benzóico.

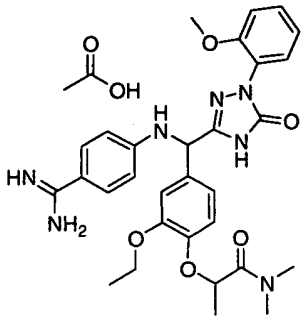
Fórmula Química 714



Exemplo X-131:

Acetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etoxifenóxi)- N,N-dimetilpropionamida.

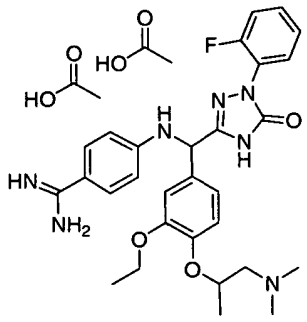
Fórmula Química 715



Exemplo X-132:

Diacetato de 4-({[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-etoxifenil]-[1- (2-fluorofenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil} amino)benzamidina.

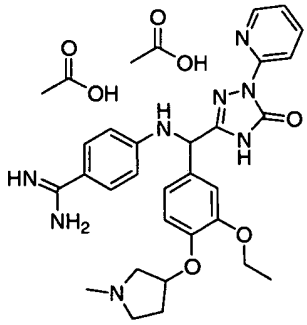
Fórmula Química 716



Exemplo X-133:

Diacetato de 4-{[[3-etóxi-4-(1-metilpirrolidin-3-ilóxi)fenil]-(5-oxo-1- piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

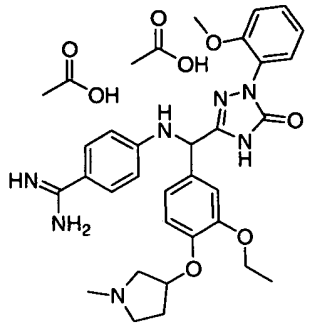
Fórmula Química 717



Exemplo X-134:

Diacetato de 4-({[3-etóxi-4-(1-metilpyrrolidin-3-ilóxi)fenil]-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

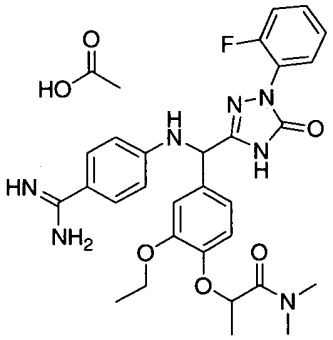
Fórmula Química 718



Exemplo X-135:

Acetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-fluorofenil)-5-oxo- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etoxifenóxi)- N,N-dimetilpropionamida

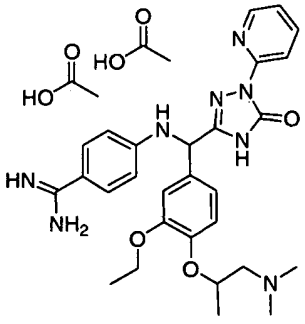
Fórmula Química 719



Exemplo X-136:

Diacetato de 4-{[[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-etoxifenil]-(5-oxo-1- piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

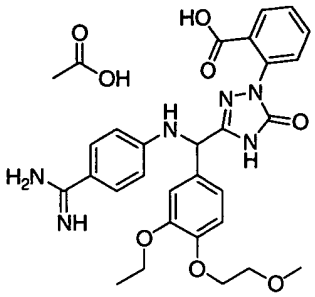
Fórmula Química 720



Exemplo X-137:

Acetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-etóxi-4-(2- metoxietóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

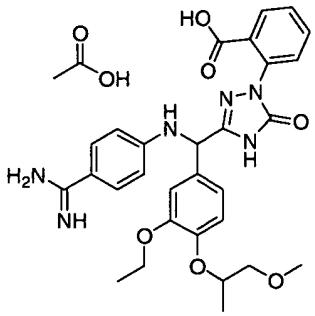
Fórmula Química 721



Exemplo X-138:

Acetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-etóxi-4-(2-metóxi-1-metiletóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

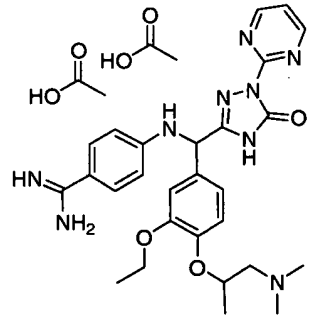
Fórmula Química 722



Exemplo X-139:

Diacetato de 4-{[[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-etoxifenil]-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

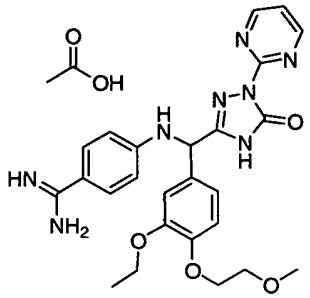
Fórmula Química 723



Exemplo X-140:

Acetato de 4-{[[3-etóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il- 4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

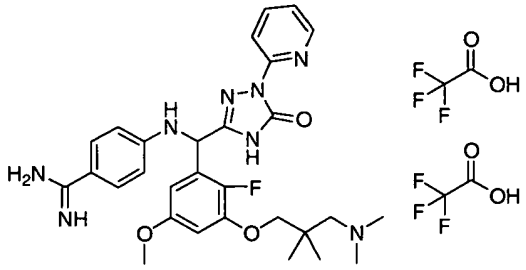
Fórmula Química 724



Exemplo X-141:

Bistrifluoroacetato de 4-{[[3-(3-dimetilamino)-2,2-dimetilpropóxi]-2- flúor-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il) metil]amino}benzamidina.

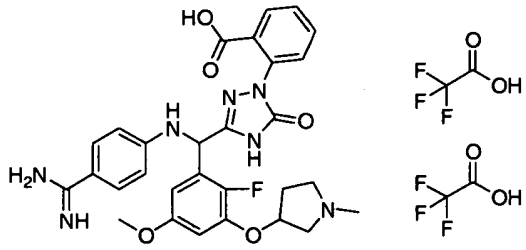
Fórmula Química 725



Exemplo X-142:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-{3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-5- metóxi-3-(1-metilpirrolidin-3-ilóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il)benzóico.

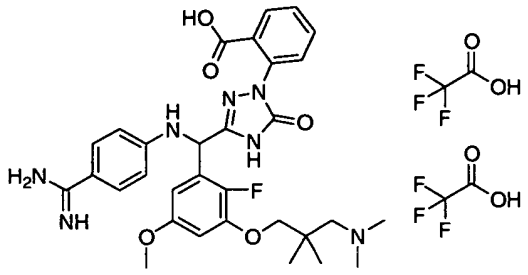
Fórmula Química 726



Exemplo X-143:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-{3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-5- metóxi-3-(1-metilpyrrolidin-3-ilóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol- 1-il)benzóico.

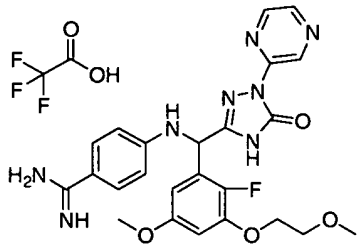
Fórmula Química 727



Exemplo X-144:

Trifluoroacetato de 4-{[[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirazin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

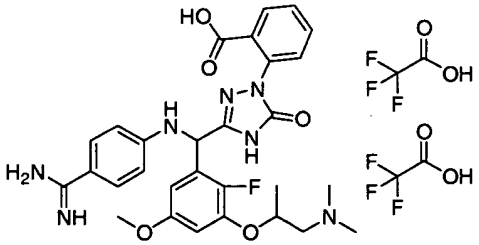
Fórmula Química 728



Exemplo X-145:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilamino-1-metiletóxi)-2-flúor-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

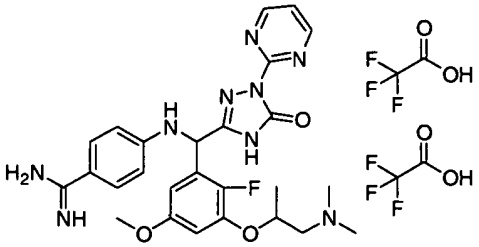
Fórmula Química 729



Exemplo X-146:

Bistrifluoroacetato de 4-{[[3-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-2-flúor-5- metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

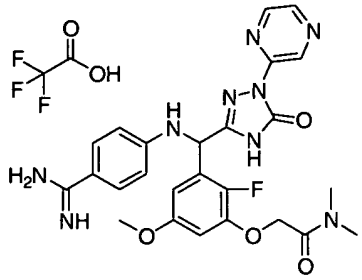
Fórmula Química 730



Exemplo X-147:

Trifluoroacetato de 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-pirazin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-flúor-5-metoxifenóxi}- N,N-dimetilacetamida.

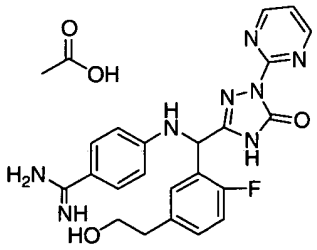
Fórmula Química 731



Exemplo X-148:

Acetato de 4-{[[2-flúor-5-(2-hidroxietil)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

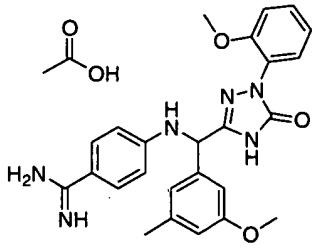
Fórmula Química 732



Exemplo X-149:

Acetato de 4-({(3-metóxi-5-metilfenil)-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

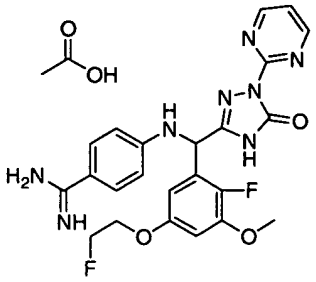
Fórmula Química 733



Exemplo X-150:

Acetato de 4-{[[2-flúor-5-(2-fluoroetóxi)-3-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

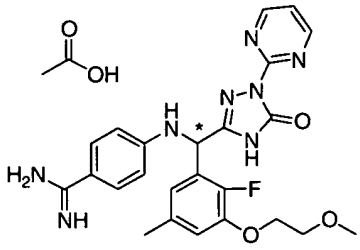
Fórmula Química 734



Exemplo X-151:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-flúor-3-(2-metoxietóxi)-5-metilfenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

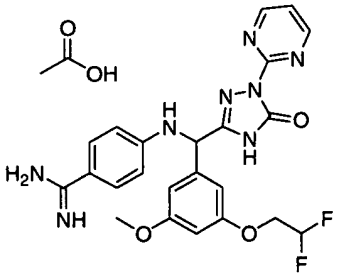
Fórmula Química 735



Exemplo X-152:

Acetato de 4-{[[3-(2,2-difluoroetóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

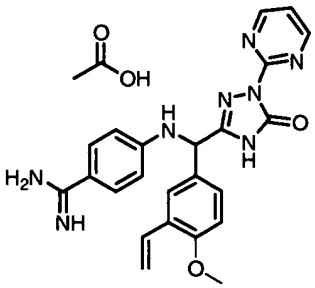
Fórmula Química 736



Exemplo X-153:

Acetato de 4-{[(4-metóxi-3-vinilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

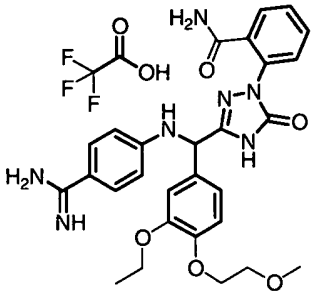
Fórmula Química 737



Exemplo X-154:

Trifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-etóxi-4-(2- metoxietóxi)fenil] metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzamida.

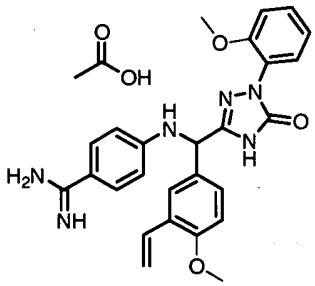
Fórmula Química 738



Exemplo X-155:

Acetato de 4-{[[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(4-metóxi-3-vinilfenil)metil]amino}benzamidina.

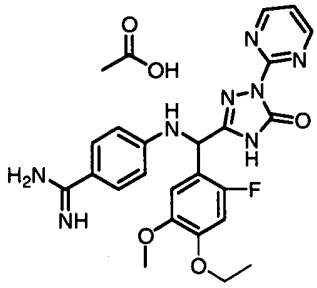
Fórmula Química 739



Exemplo X-156:

Acetato de 4-{[(4-etóxi-2-flúor-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

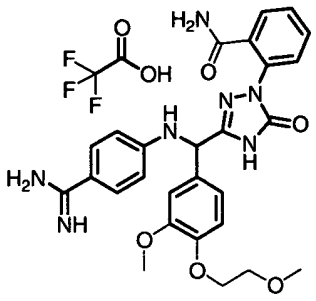
Fórmula Química 740



Exemplo X-157:

Trifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-metóxi-4-(2- metoxietóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzamida.

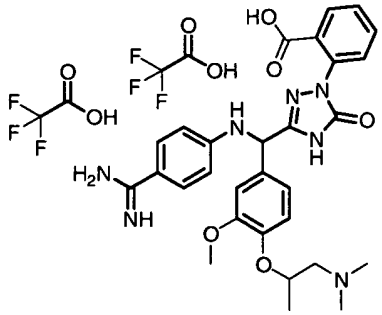
Fórmula Química 741



[Exemplo X-158 :

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(2- dimetilamino-1-metil-etóxi)-3-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

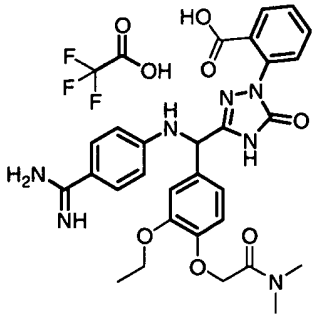
Fórmula Química 742



Exemplo X-159 :

Trifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)- [4-dimetilcarbamoilmetóxi-3-etoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

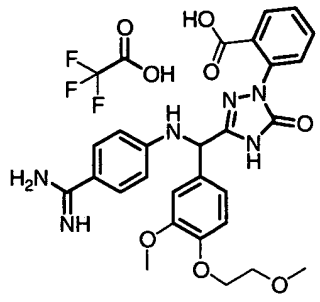
Fórmula Química 743



Exemplo X-160 :

Trifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-metóxi-4- (2-metoxietóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

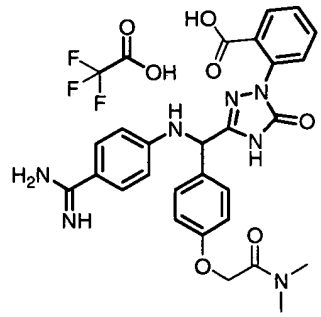
Fórmula Química 744



Exemplo X-161 :

Trifluoroacetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)- (4-dimetilcarbamoilmetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il}benzóico.

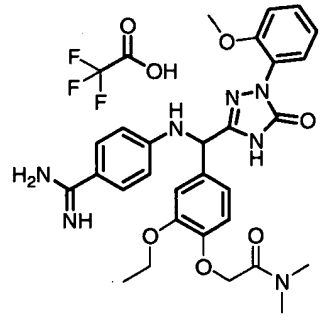
Fórmula Química 745



Exemplo X-162 :

Trifluoroacetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etoxifenóxi)- N,N-dimetilacetamida.

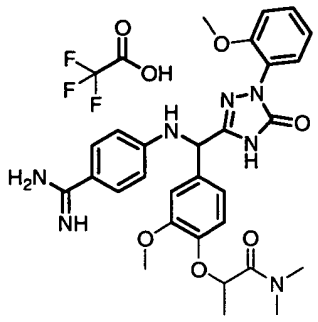
Fórmula Química 746



Exemplo X-163 :

Trifluoroacetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo- 4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-metoxifenóxi)- N,N-dimetilpropionamida

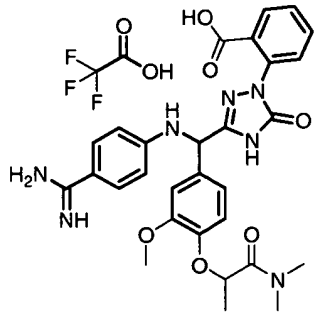
Fórmula Química 747



Exemplo X-164 :

Trifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(1- dimetilcarbamoiletóxi)-3-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il)benzóico.

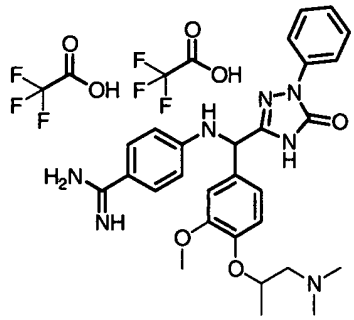
Fórmula Química 748



Exemplo X-165 :

Bistrifluoroacetato de 4-({[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-metoxifenil]-(5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

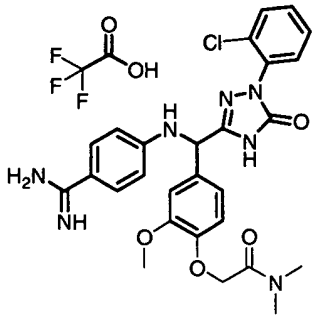
Fórmula Química 749



Exemplo X-166:

Trifluoroacetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-metoxifenóxi)-N,N-dimetilacetamida.

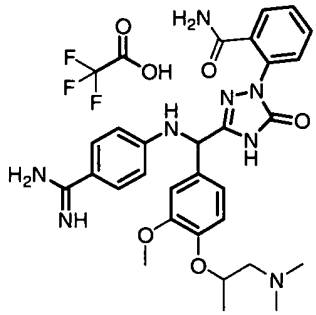
Fórmula Química 750



Exemplo X-167:

Trifluoroacetato de 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(2-dimetilamino-1-metil-etóxi)-3-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)benzamida.

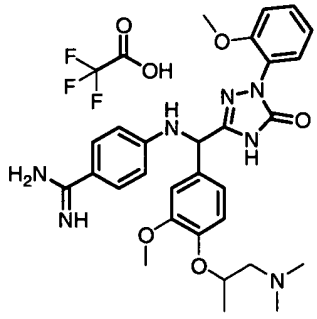
Fórmula Química 751



Exemplo X-168:

Trifluoroacetato de 4-({[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-metoxifenil]-[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

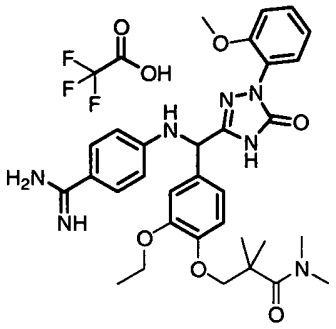
Fórmula Química 752



Exemplo X-169:

Trifluoroacetato de 3-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-etoxifenóxi)- 2,2-N,N-tetrametilpropionamida.

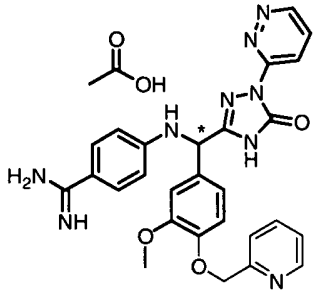
Fórmula Química 753



Exemplo X-170:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-metóxi-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirida-zin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

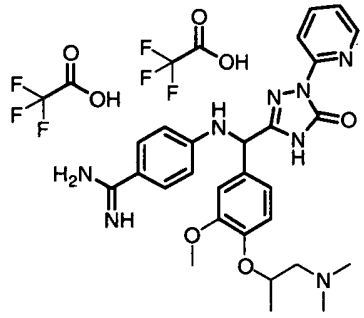
Fórmula Química 754



Exemplo X-171:

Bistrifluoroacetato de 4-{[[4-(2-dimetilamino-1-metiletóxi)-3-metoxifenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

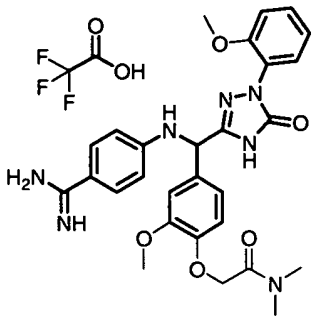
Fórmula Química 755



Exemplo X-172:

Trifluoroacetato de 2-(4-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[1-(2-metoxifenil)- 5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}-2-metoxifenóxi)-N,N- dimetilaceta-mida.

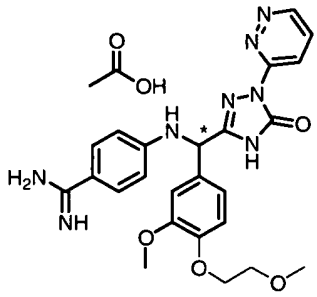
Fórmula Química 756



Exemplo X-173:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-piridazin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

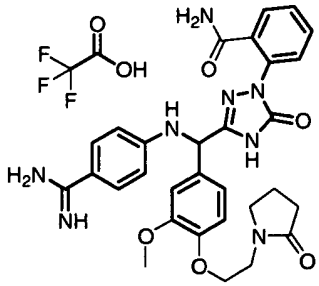
Fórmula Química 757



Exemplo X-174:

Trifluoroacetato de 2-[3-((4-carbamimidoilfenilamino)-{3-metóxi-4-[2-(2- oxopyrrolidin-1-il)etóxi]fenil}metil)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 1-il]benzamida.

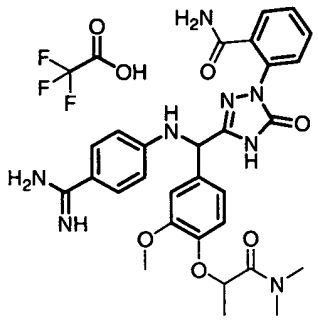
Fórmula Química 758



Exemplo X-175:

Trifluoroacetato de 2-[3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(1- dimetilcarbamoiletóxi)-3-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il]benzamida.

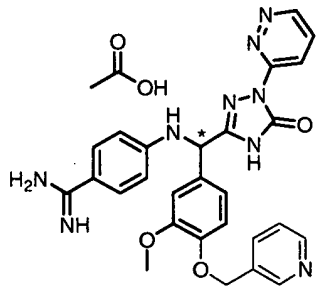
Fórmula Química 759



Exemplo X-176:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-metóxi-4-(piridin-3-ilmetóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirida-zin-3-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

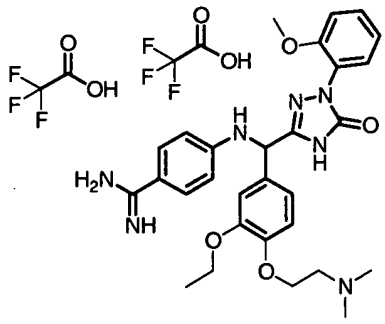
Fórmula Química 760



Exemplo X-177:

Bistrifluoroacetato de 4-({[4-(2-dimetilaminoetóxi)-3-etoxifenil]-[1-(2- metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

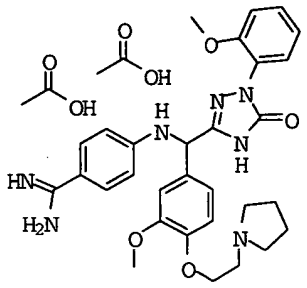
Fórmula Química 761



Exemplo X-178:

Diacetato de 4-({[1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-[3-metóxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

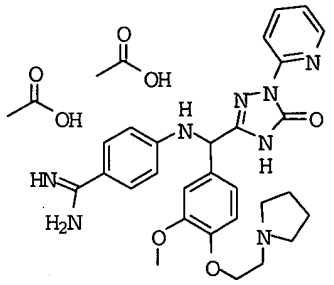
Fórmula Química 762



Exemplo X-179:

Diacetato de 4-{[[3-metóxi-4-(2-pyrrolidin-1-iletóxi)fenil]-(5-oxo-1-piridin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

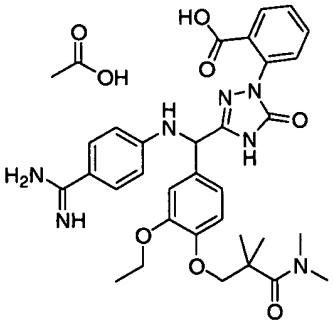
Fórmula Química 763



Exemplo X-180:

Acetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(2-dimetilcarbamoil-2-metilpropóxi)-3-etoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-1-il)benzóico.

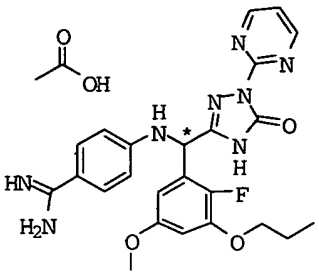
Fórmula Química 764



Exemplo X-181:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-5-metóxi-3-propoxifenil)-(5-oxo -1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

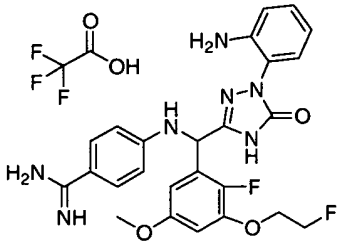
Fórmula Química 765



Exemplo X-182:

Trifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]- [2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

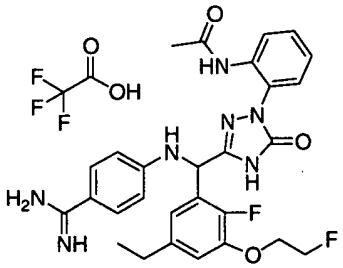
Fórmula Química 766



Exemplo X-183:

Trifluoroacetato de N-[2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[5-etil-2-flúor-3- (2-fluoroetóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il) fenil]acetamida.

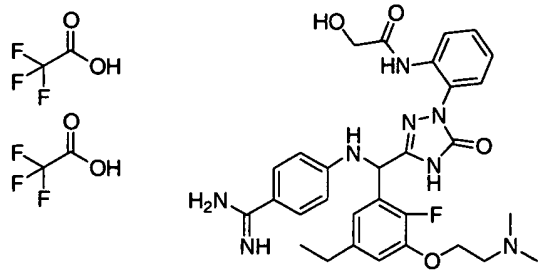
Fórmula Química 767



Exemplo X-184:

Bistrifluoroacetato de N-[2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)fenil]-2-hidroxiacetamida.

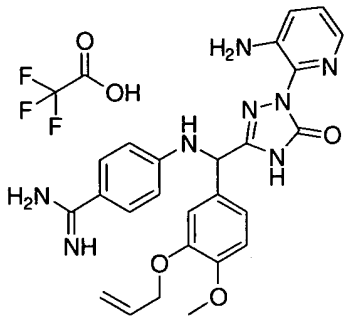
Fórmula Química 768



Exemplo X-185:

Trifluoroacetato de 4-{[[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(3-alilóxi-4-metoxifenil)metil]amino}benzamidina.

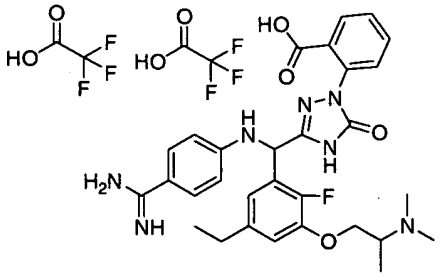
Fórmula Química 769



Exemplo X-186:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilaminopropóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

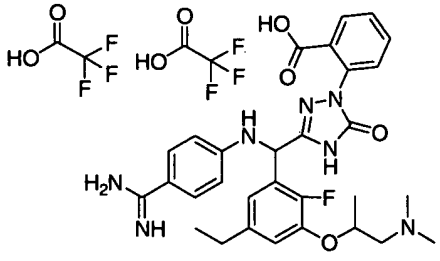
Fórmula Química 770



Exemplo X-187:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilamino-1-metiletóxi)-5- etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 771

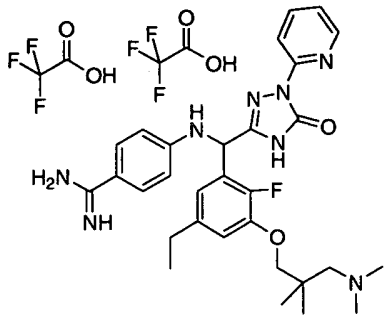


Exemplo X-188:

Bistrifluoroacetato de 4-{[[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropóxi)-5-etil-2- fluorofenil]-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] ami-

no}benzamidina.

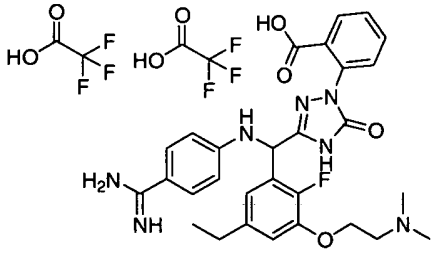
Fórmula Química 772



Exemplo X-189:

Bistrifluoroacetato de ácido 2-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[3-(2- dimetilaminoetóxi)-5-etil-2-fluorofenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro- [1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

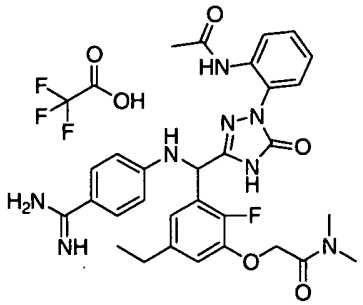
Fórmula Química 773



Exemplo X-190:

Trifluoroacetato de 2-{3-[[1-(2-acetylaminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(4-carbamimidoilfenilamino)metil]-5-etil-2- fluorofenóxi}-N,N-dimetilacetamida.

Fórmula Química 774

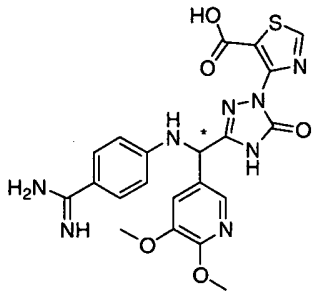


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,8 Hz, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,58 (q, J = 7,8 Hz, 2H) 2,98 (s, 3H) 3,10 (s, 3H) 4,92 (s, 2H) 6,04 (s, 1H) 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 6,90-6,95 (m, 2H) 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

Exemplo X-191:

Ácido 4-{3-[(R) e (S)-(4-Carbamimidoilfenilamino)-(5,6-dimetoxipiridin- 3-il)metil]- 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)}tiazol-5-carboxílico.

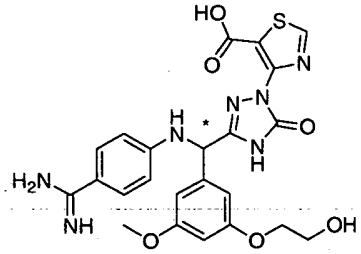
Fórmula Química 775



Exemplo X-192:

Ácido (R) e (S)-4-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[3-(2-hidroxietóxi)-5- metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 776



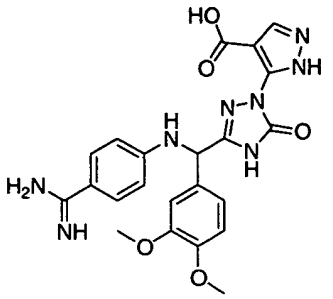
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,78 (s, 3H) 3,84 (t, J = 4,7 Hz, 2H) 4,18 (m, 2H) 5,67 (s, 1H) 6,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H) 6,73 (t, J = 1,8 Hz, 1H) 6,75 (t, J = 1,8 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 8,89 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo X-193:

Ácido 5-{3-[(4-Carbamimidoilfenilamino)-(3,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 777

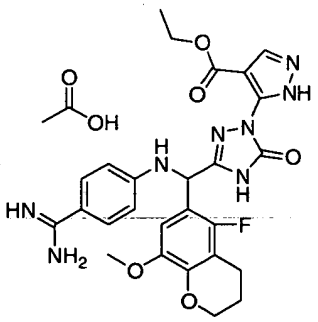


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,82 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 5,56 (s, 1H) 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 8,01 (s, 1H).

Exemplo X-194:

Acetato de éster etílico de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5- flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}- 1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 778

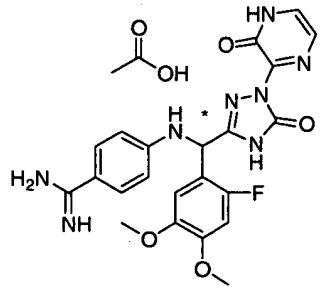


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,00 (tt, J = 6,4, 5,5 Hz, 2H) 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,78 (s, 3H) 4,15 (m, 2H) 4,21 (t, J = 5,5 Hz, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,26 (s, 1H).

Exemplo X-195:

Acetato de (R) e (S)-4-({(2-Flúor-4,5-dimetoxifenil)-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4- diidropirazin-2-il)-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 779



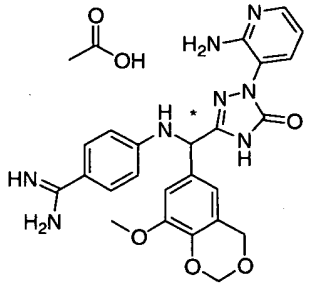
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,89 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 7,49 (br.s, 1H) 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,68 (br.s, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 15 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 10 ml / minuto).

Exemplo X-196:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[1-(2-Aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4] triazol-3-il]- (8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 780



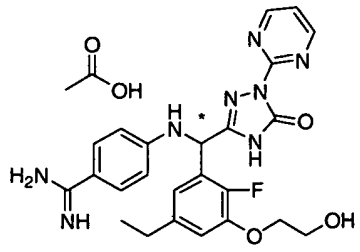
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,86 (s, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,57 (s, 1H) 6,75 (dd, J = 7,4, 5,2 Hz, 1H) 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H) 7,94 (dd, J = 5,2, 2,2 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos.

Exemplo X-197:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[5-Etil-2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 781



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,57 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 4,3 Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,9$_{2-6}$,96 (m, 2H) 7,35 (t, J = 4,3 Hz, 1H) 7,61 (d, J =

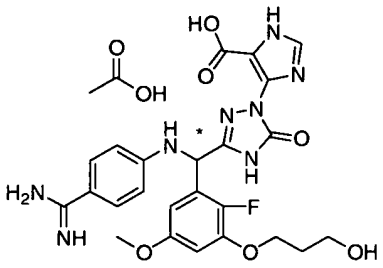
8,9 Hz, 2H) 8,77 (t, J = 4,3 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo X-198:

Acetato de ácido (R) e (S)-5-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)- 3H-imidazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 782

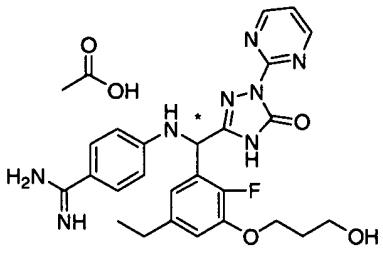


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 2,01 (quint, J = 6,3 Hz, 2H) 3,73 (s, 3H) 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 5,91 (s, 1H) 6,61 (dd, J = 4,9, 2,8 Hz, 1H) 6,64 (dd, J = 7,0, 2,8 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 9,3 Hz, 2H) 7,58 (s, 1H) 7,61 (d, J = 9,3 Hz, 2H).

Exemplo X-199:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[5-Etil-2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)fenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 783



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,16 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,00 (quint, J = 6,3 Hz, 2H) 2,57 (q, J = 7,4 Hz, 2H) 3,74 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 6,88-6,94 (m, 2H) 7,34 (t, J = 4,3 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,76 (t, J = 4,3 Hz, 2H).

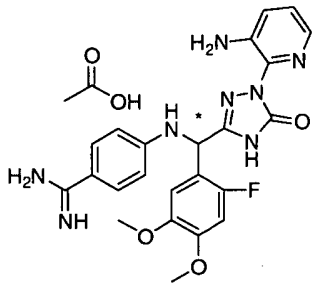
Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SU-

MICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo X-200:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 784



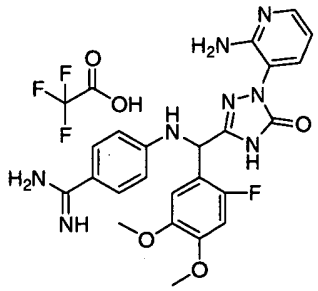
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,95 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 5,95 (s, 1H) 6,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H) 7,20 (br.s, 1H) 7,33 (br.s, 1H) 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,81 (br.s, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo X-201:

Trifluoroacetato de 4-({[1-(2-aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-4,5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 785

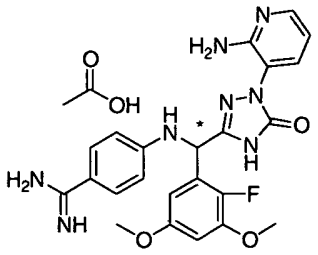


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,76 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 6,01 (s, 1H) 6,87 (d, J = 11,4 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,00 (dd, J = 6,9, 5,5 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,92 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H) 8,21 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H).

Exemplo X-202:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(2-Aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 786



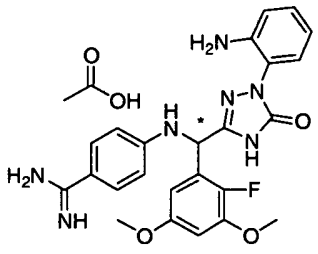
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 5,1, 2,6 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 7,1, 2,6 Hz, 1H) 6,74 (dd, J = 7,5, 5,3 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,66 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H) 7,94 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo X-203:

Acetato de (R) e (S)-4-({[1-(2-Aminofenil)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]-(2-flúor-3,5-dimetoxifenil)metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 787



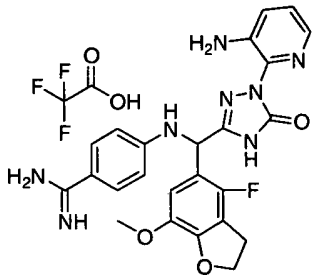
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,98 (s, 1H) 6,59 (dd, J = 5,1, 2,6 Hz, 1H) 6,64 (dd, J = 7,1, 2,6 Hz, 1H) 6,75 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 6,88 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H) 7,11 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H) 7,22 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos.

Exemplo X-204:

Trifluoroacetato de 4-{[[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-3-il]-(3-(4-flúor-7-metóxi-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil]amino)benzamidina

Fórmula Química 788



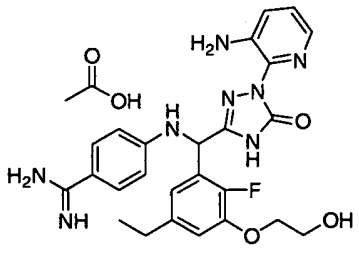
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,28 (t, J = 8,9 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,26 (t, J = 8,9 Hz, 2H) 5,93 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 5,4 Hz, 1H) 7,23 (dd, J = 7,5, 4,1 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,81 (d, J = 4,1 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 10 ml / minuto).

Exemplo X-205:

Acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-3- il]-[5-etil-2- flúor-3-(2-hidroxietóxi)fenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 789



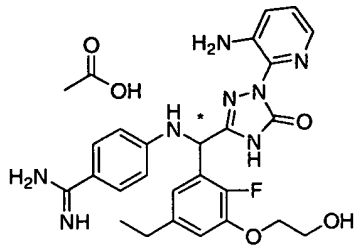
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 2,57 (q, J = 7,4 Hz, 2H) 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 6,01 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,22 (dd, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H) 7,33 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,81 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H).

Exemplo X-206:

Acetato de 4-({(R) e (S)-[1-(3-Aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol- 3-il]-[5-etil-2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)fenil]metil} ami-

no)benzamidina.

Fórmula Química 790



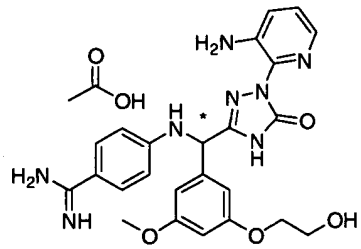
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 1,95 (s, 3H) 2,57 (q, J = 7,4 Hz, 2H) 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 4,11 (t, J = 4,4 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 6,93 - 6,96 (m, 2H) 7,20 (dd, J = 8,3,4,5 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,80 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo X-207:

Acetato de 4-({(R) e (S)-[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] triazol-3-il]- [3-(2-hidroxietóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

Fórmula Química 791



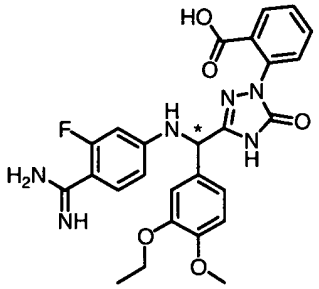
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,84 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 4,12 (t, J = 4,9 Hz, 2H) 5,60 (s, 1H) 6,48 (t, J = 1,7 Hz, 1H) 6,62-6,65 (m, 2H) 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,21 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H) 7,34 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 7,83 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 15 ml / minuto).

Exemplo X-208:

Ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-Carbamimidoil-3-fluorofenilamino)-(3-etóxi-4- metoxi-fenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 792



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 3,82 (s, 1H) 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 5,55 (s,1H) 6,55 (dd, J = 14,4, 2,4 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,05-7,11 (m, 2H) 7,34-7,48 (m, 4H) 7,70 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H).

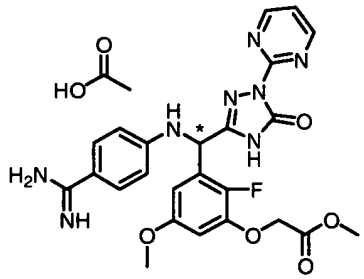
Espectro de massa (ESI) m/z: 521 $(M+H)^+$

Tempo de retenção de HPLC: 12 minutos

Exemplo X-209:

Acetato de éster metílico de ácido (R) e (S)-{3-[(4- carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil]2-flúor-5-metoxifenóxi}acético.

Fórmula Química 793



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 4,78 (s, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,56 (dd, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H) 6,70 (m, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de massa (ESI) m/z: 523 $(M+H)^+$

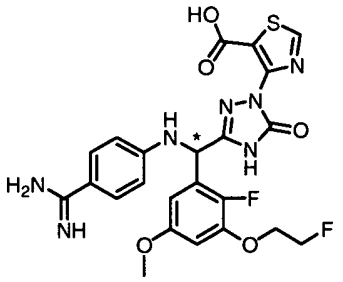
Tempo de retenção de HPLC: 16 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical

Analysis Service, Ltd., Fase-móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 25 ml / minuto)

Exemplo X-210:

Ácido 4-(3-{(4-Carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-fluoroetóxi)-5- metoxi-fenil] metil}-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-1-il)-tiazol- 5-carboxílico.

Fórmula Química 794



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 4,23 (m, 1H) 4,31 (m, 1H) 4,67 (m, 1H) 4,78 (m, 1H) 5,96 (s, 1H) 6,66 (m, 2H) 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 8,88 (s, 1H)

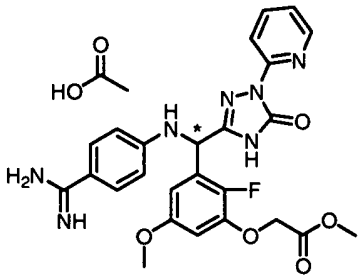
Espectro de massa (ESI) m/z: 546 $(M+H)^+$

Tempo de retenção de HPLC: 20 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo X-211:

Acetato de éster metílico de ácido (R) e (S)-{3-[(4- carbamimidoilfenilamino)-(5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il)metil]-2-flúor-5-metoxifenóxi}acético.

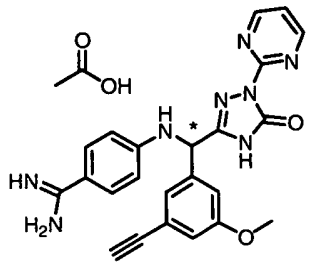
Fórmula Química 795



Exemplo X-212:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(3-etinil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

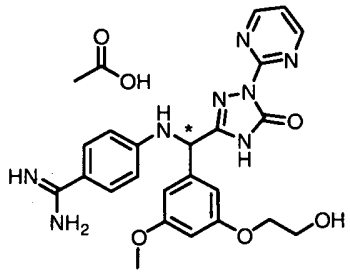
Fórmula Química 796



Exemplo X-213:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-(2-Hidroxietóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

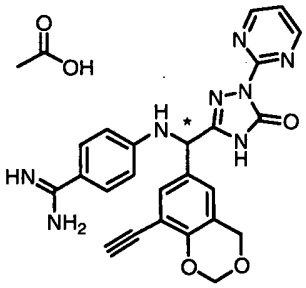
Fórmula Química 797



Exemplo X-214:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-Etinil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

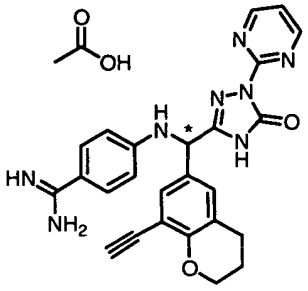
Fórmula Química 798



Exemplo X-215:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-etinilcroman-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5- diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

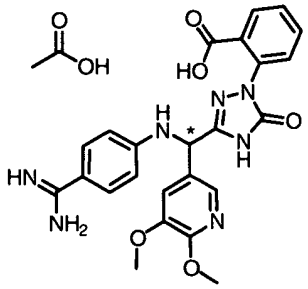
Fórmula Química 799



Exemplo X-216:

Acetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5,6-dimetoxipiridin- 3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

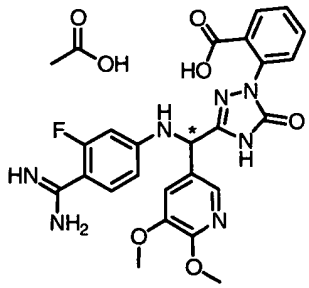
Fórmula Química 800



Exemplo X-217:

Acetato de ácido 2-{3-[(4-carbamimidoilfenil-3-fluorofenilamino)-(5,6- dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

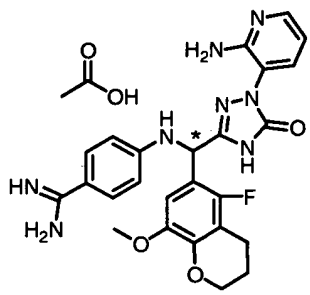
Fórmula Química 801



Exemplo X-218:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[1-(2-aminopiridin-3-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)metil]amino}benzamidina.

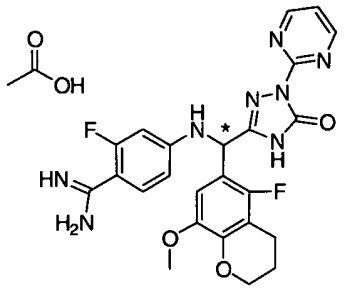
Fórmula Química 802



Exemplo X-219:

Acetato de (R) e (S)-2-flúor-4-{[(5-flúor-8-metoxicroman-6-il)-(5-oxo- 1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

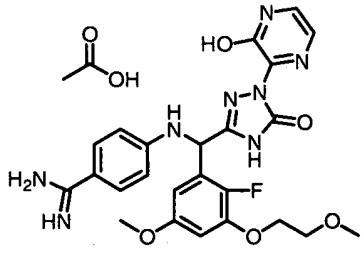
Fórmula Química 803



Exemplo X-220:

Acetato de 4-({[2-flúor-5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]-[1-(3-hidroxipirazin- 2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)benzamidina.

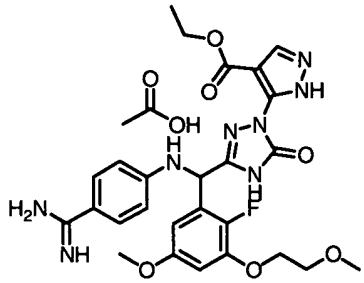
Fórmula Química 804



Exemplo X-221:

Acetato de éster etílico de ácido 5-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor- 5-metóxi-3-(2-metoxietóxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

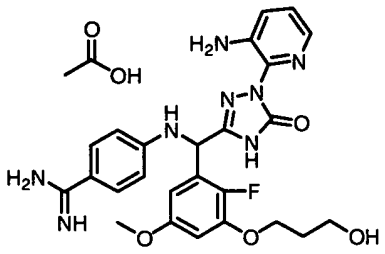
Fórmula Química 805



Exemplo X-222:

Acetato de 4-({[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol- 3-il]-[2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]metil}amino)benzamidina.

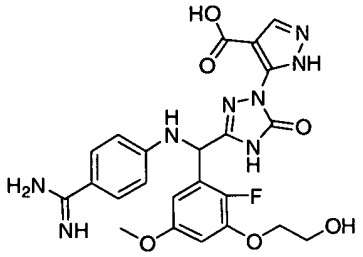
Fórmula Química 806



Exemplo X-223:

Ácido 5-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-3-(2-hidroxietóxi)-5- metoxi-fenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

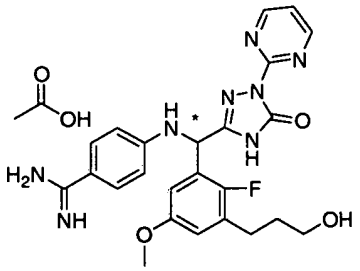
Fórmula Química 807



Exemplo X-224:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[2-flúor-3-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 808



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,80-1,88 (m, 2H) 1,91 (s, 3H) 2,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,70 (s, 3H) 5,94 (s, 1H) 6,76-6,82 (m, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90-6,96 (m, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

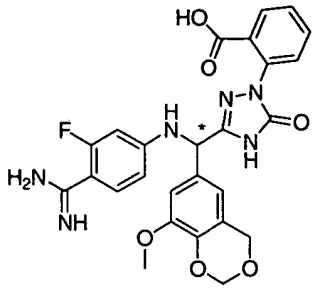
Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 1 ml / minuto).

Exemplo X-225:

Ácido (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenil-3-fluorofenilamino)-(8-metóxi- 4H-

benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]triazol-1-il}benzóico.

Fórmula Química 809



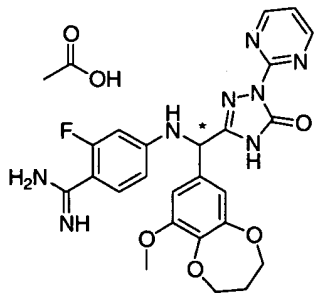
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,85 (s, 3H) 4,84 - 4,92 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,56 (s, 1H) 6,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 6,81 (s, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,35-7,50 (m, 4H) 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Tempo de retenção de HPLC: 27 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto).

Exemplo X-226:

Acetato de (R) e (S)-2-flúor-4-{[(9-metóxi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4] dioxepin-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 810



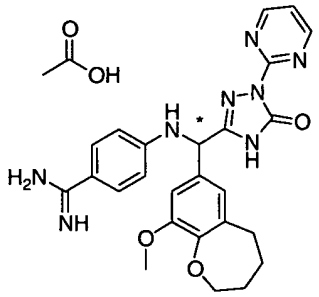
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,93 (s, 3H) 2,10-2,15 (m, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 4H) 5,57 (s, 1H) 6,58 (dd, J = 2,0, 14,4 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H) 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 8,75 (t, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 26 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 20 ml / minuto)

Exemplo X-227:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(9-Metóxi-2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]oxepin-7-il)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 811

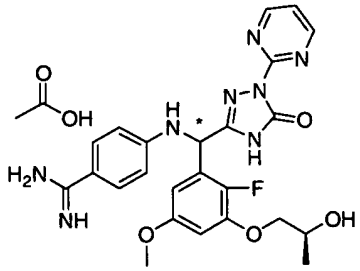


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,62 - 1,68 (m, 2H) 1,88-1,96 (m, 2H) 1,91 (s, 3H) 2,72-2,78 (m, 2H) 3,76 (s, 3H) 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Exemplo X-228:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[2-flúor-3-((S)-2-hidroxipropóxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 812

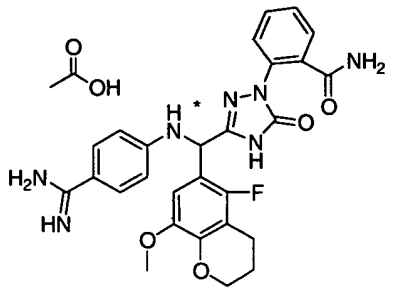


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,92 (s,3H) 3,68 (s, 3H) 3,89 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 4,06-4,14 (m, 1H) 5,96 (s, 1H) 6,57-6,64 (m, 2H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Exemplo X-229:

Acetato de (R) e (S)-2-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8- metoxicroman-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}benzamida.

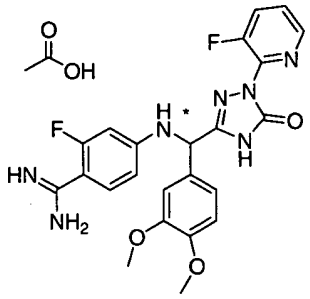
Fórmula Química 813



Exemplo X-230:

Acetato de (R) e (S)-4-({(3,4-dimetoxifenil-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il]metil}amino)-2-fluorobenzamidina.

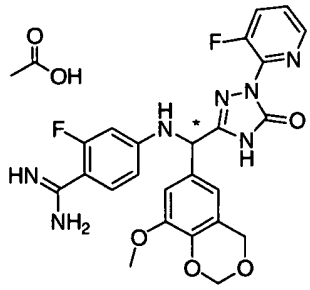
Fórmula Química 814



Exemplo X-231:

Acetato de (R) e (S)-2-flúor-4-{[[1-(3-fluoropiridin-2-il)-5-oxo-4,5- diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(8-metóxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil] amino}benzamidina.

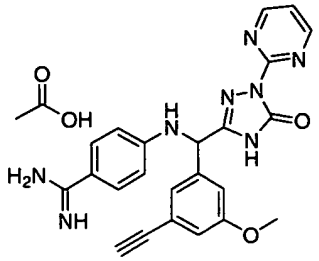
Fórmula Química 815



Exemplo X-232:

Acetato de 4-{[(3-etinil-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro- 1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 816

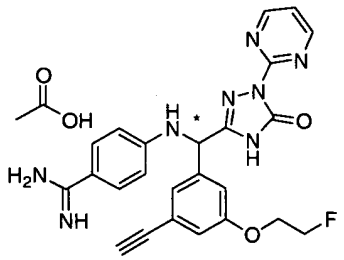


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,47 (s, 1H) 3,77 (s, 3H) 5,60 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 6,93 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,42-7,63 (m, 2H) 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 3,6 Hz, 2H).

Exemplo X-233:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-etinil-5-(2-fluoroetóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 817



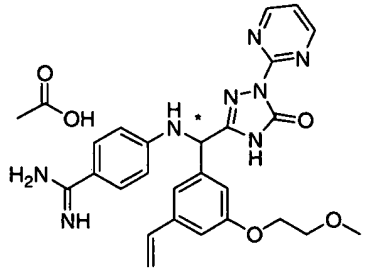
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,49 (s, 1H) 4,15-4,18 (m, 1H) 4,23-4,25 (m, 1H) 4,62 (t, J = 4,0 Hz, 1H) 4,74 (t, J = 4,0 Hz, 1H) 5,61 (s, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,98 (q, J = 1,2 Hz, 1H) 7,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 7,27-7,30 (m, 2H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-234:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-(2-metoxietóxi)-5-vinilfenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 818



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,67 - 3-75 (m, 2H) 4,11 (dd, J = 3,2, 6,0 Hz, 2H) 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H) 5,61 (s, 1H) 5,78 (d, J

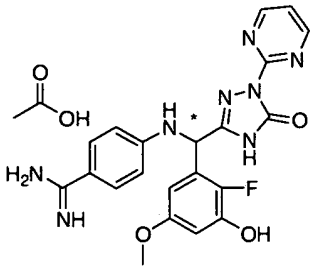
= 17,6 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 10,8,17,6 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (s, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,29 (t, J = 4,4 Hz, 1H) 7,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 13 minutos.

Exemplo X-235:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(2-flúor-3-hidróxi-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 819



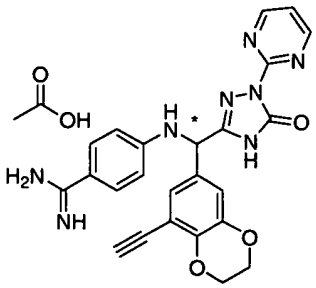
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,93 (s, 1H) 6,45 (dd, J = 3,2,7,2 Hz, 1H) 6,52 (dd, J = 3,2,5,2 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo X-236:

Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-Etinil-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 820



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,62 (s, 1H) 4,21-4,24 (m, 2H) 4,26-4,30 (m, 2H) 5,53 (s, 1H) 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

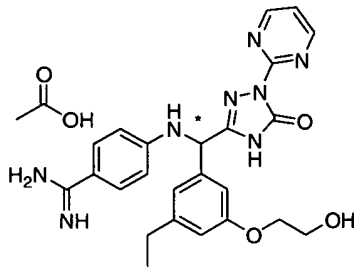
8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 10 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo X-237:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[3-etil-5-(2-hidroxietóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 821



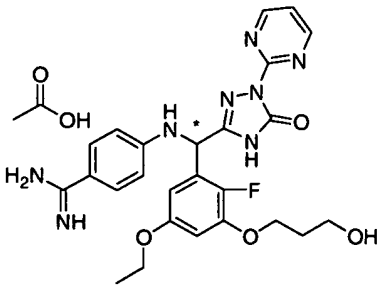
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,91 (s, 3H) 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 3,83 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Tempo de retenção de HPLC: 6 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo X-238:

Acetato de (R) e (S)-4-{[[5-Etóxi-2-flúor-3-(3-hidroxipropóxi)fenil]- (5-oxo-1-pirimidin- 2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil] amino}benzamidina.

Fórmula Química 822



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,94 (s, 3H) 1,99

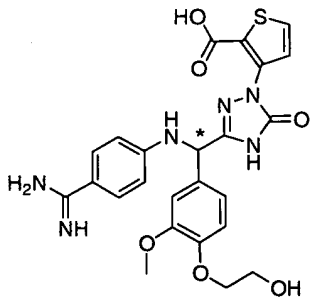
(Sept, J = 6,0 Hz, 2H) 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 3,90-3,97 (m, 2H) 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,58 (dd, J = 2,4, 4,4 Hz, 1H) 6,63 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,35 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 9 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo X-239:

Ácido 3-(3-{(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[4-(2-hidroxietóxi)-3- metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiofeno-2-carboxílico.

Fórmula Química 823



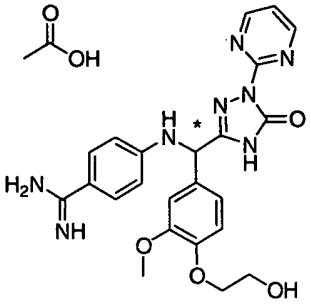
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,84-3,89 (m, 5H) 4,02-4,08 (m, 2H) 4,59 (br.s, 1H) 5,56 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,06-7,08 (m, 2H) 7,17 (s, 1H) 7,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 11 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto)

Exemplo X-240:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[4-(2-hidroxietóxi)-3-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 824



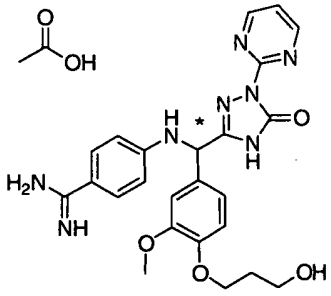
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,92 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 5,62 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,19 (s, 1H) 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Tempo de retenção de HPLC: 8 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto).

Exemplo X-241:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[4-(3-hidroxipropóxi)-3-metoxifenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 825



^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 1,94-2,00 (m, 2H) 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,82 (s, 3H) 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,08 (d,J=8,4 Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,30 (t, 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

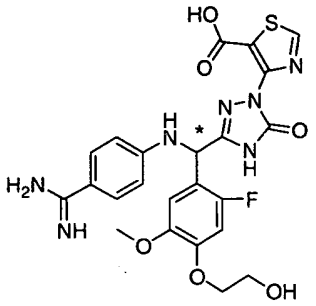
Tempo de retenção de HPLC: 7 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio - metanol, Taxa de eluição: 40 ml / minuto)

Exemplo X-242:

Ácido 4-(3-{(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-flúor-4-(2- hidroxietóxi)-

5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1- il)tiazol-5-carboxílico.

Fórmula Química 826



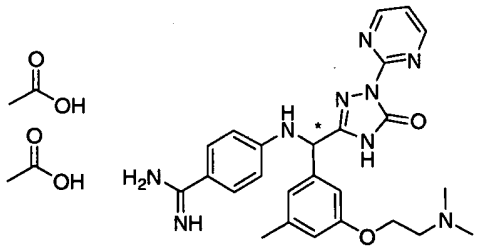
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,80-3,84 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 3,96-4,09 (m, 2H) 5,89 (s, 1H) 6,83-6,88 (m, 3H) 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 8,88 (s, 1H)

Tempo de retenção de HPLC: 17 minutos (Nome da Coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm φ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, Taxa de eluição: 30 ml / minuto).

Exemplo X-243:

Diacetato de 4-{[(R) e (S)-[3-(2-dimetilaminoetóxi)-5-metilfenil]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

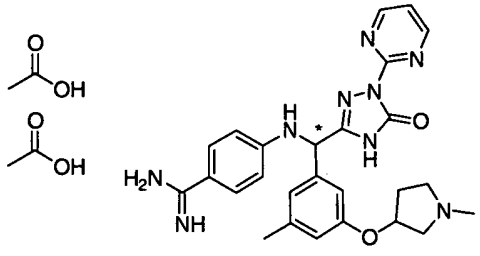
Fórmula Química 827



Exemplo X-244:

Diacetato de 4-{[(R) e (S)-[3-metil-5-(1-metilpirrolidin-3-ilóxi)fenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

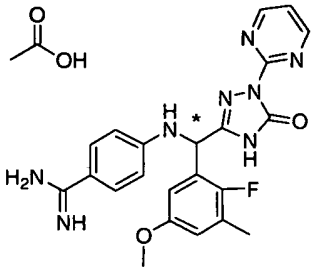
Fórmula Química 828



Exemplo X-245:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-(2-flúor-5-metóxi-3-metilfenil)-(5-oxo-1-pirimidin- 2 -il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

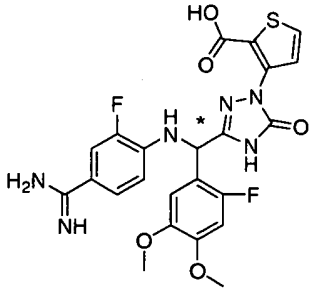
Fórmula Química 829



Exemplo X-246:

Ácido 3-{3-[(R) e (S)-(4-carbamimidoilfenil-2-fluorofenilamino)-(2-flúor- 4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno- 2-carboxílico.

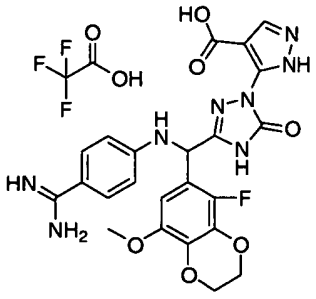
Fórmula Química 830



Exemplo X-247:

Trifluoroacetato de ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-flúor-8- metóxi-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.

Fórmula Química 831

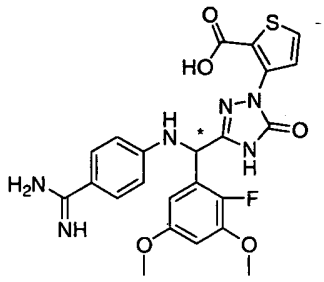


^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H) 4,30 (s, 4H) 5,94 (s, 1H) 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,11 (s, 1H)

Exemplo X-248:

Ácido (R) e (S)-3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-flúor-3,5- dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico.

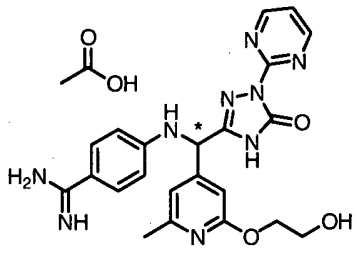
Fórmula Química 832



Exemplo X-249:

Acetato de 4-{[(R) e (S)-[2-(2-hidroxietóxi)-6-metilpiridin-4-il]-(5-oxo-1- pirimidin-2-il-4,5-diidro-1H- [1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina.

Fórmula Química 833



Exemplo Teste Farmacológico 1

Atividade inibidora contra o fator de coagulação VIIa

(1) Método

Soluções de dimetilsulfóxido (DMSO) foram preparadas com compostos da invenção em concentração de 10 mmol/L (10 mmols/L as soluções de composto).

Uma embalagem de tris-hidroximetilaminometano-preset (a seguir referido como "Tris preset") (Product de Sigma Corp., Catálogo nº T8293), 8,8 g de cloreto de sódio (NaCl) e 1 g de albumina de soro bovino (a seguir abreviada como "BSA") foram dissolvidos em 1 L de água para preparar um tampão Tris-BSA (100 mmol/L Tris, 0,15 mol/L NaCl, 0,1% BSA, pH 7,4).

Este tampão Tris-BSA (180 μL) foi adicionado aos anteriormente mencionados 10 mmol/L da solução de composto (20 μL). Uma série de diluição de 10 vezes foi preparada para esta mistura utilizando o anteriormente mencionado tampão Tris-BSA, e soluções com o composto em concentrações de 1,0 mmol/L, 100, 10, 1, 0,1, 0,01 e 0,001 μmol/L foram preparadas

(1,0 mmol - 0,001 μmol/L das soluções de composto).

Como um controle, uma solução foi preparada por diluição de 10 vezes de DMSO com o tampão Tris-BSA (a seguir referido como "solução a 10% de controle").

Após dissolver um pacote de Tris preset, NaCl (8,8 g) e BSA (1 g) em água (cerca de 900 mL), foram adicionados 1 mol/L de cloreto de cálcio aquoso ($CaCl_2$) (15 mL) e 1 mg/mL de cefalina aquosa (30 mL), e o volume total foi trazido para 1 L adicionando-se água. A esta solução foi adicionado uma amostra de fator de tecido humano (a seguir, "TF") (produto de Calbiochem, Catálogo No. 612151) (450 μg) em uma concentração de amostra de TF de 10 nmol/L, e em seguida uma amostra purificada de fator VIIa de coagulação humana (a seguir, "Fator VIIa") (produto de Enzyme Research Laboratories, Catálogo HFVIIa) (250 μg) foi adicionada a uma concentração de amostra de Fator VIIa purificado de 5 nmol/L, para preparar uma solução de enzima (100 mmol/L de Tris-HCl, 0,15 mol/L de NaCl, 15 mmol/L de $CaCl_2$, 30 μg/mL de cefalina, 1 mg/mL de BSA, 10 nmol/L de TF, 5 nmol/L de Fator VIIa).

A 110 μL desta solução de enzima foram adicionados 15 μL de cada das soluções de composto de 1,0 mmol - 0,001 μmol/L, e em seguida 25 μL de uma solução de substrato cromogênico sintético a 1,0 mmol/L (Spectrozyme FVIIa, produto de American Diagnostica, Catálogo No. 217L) foi adicionado e a mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 40 minutos. Em seguida, a quantidade de 4-nitroanilida liberada na solução foi quantificada por espectrofotometria (405 nm).

Uma medição de controle foi conduzida da mesma maneira, utilizando a solução a 10% de controle em lugar da solução de composto. Esta medição produziu a inibição de reação de enzima na presença de 100 μmol/L para 0,1 nmol/L de cada composto da invenção. A inibição de reação de enzima em cada concentração de composto foi submetida à análise de regressão não-linear, e o valor de IC_{50} para atividade inibitória de cada composto contra o fator de coagulação VIIa foi calculado.

(2) Resultados

As Tabelas 1 a 4 mostram os valores IC50 (IC50 FVIIa (μM)) para atividade inibitória de cada composto contra o fator de coagulação VIIa.

Tabela 1

	IC_{50} de FVIIa (μM)		IC_{50} de FVIIa (μM)		IC_{50} de FVIIa (μM)
Exemplo 1	0,0075	Exemplo 42	0,0036	Exemplo 84	0,0169
Exemplo 2	0,0094	Exemplo 43	0,0079	Exemplo 85	0,0153
Exemplo 3	0,0048	Exemplo 44	0,0257	Exemplo 86	0,0517
Exemplo 4	0,003	Exemplo 45(1)	0,0013	Exemplo 87	0,0042
Exemplo 5	0,0049	Exemplo 45(2)	0,0015	Exemplo 88	0,0085
Exemplo 6	0,0103	Exemplo 46	0,0038	Exemplo 89	0,0092
Exemplo 7	0,0099	Exemplo 47	0,0089	Exemplo 90	0,0666
Exemplo 8	0,0226	Exemplo 50	0,0032	Exemplo 91	0,0064
Exemplo 9	0,0098	Exemplo 51	0,0051	Exemplo 92	0,0116
Exemplo 10	0,0211	Exemplo 52	0,0052	Exemplo 93	0,0303
Exemplo 11	0,0297	Exemplo 53	0,0106	Exemplo 94	0,0127
Exemplo 12	0,0338	Exemplo 54	0,0187	Exemplo 95	0,0013
Exemplo 13	0,0241	Exemplo 55	0,0103	Exemplo 96	0,017
Exemplo 14	0,0059	Exemplo 56	0,0112	Exemplo 97	0,0113
Exemplo 15	0,0134	Exemplo 57	0,0089	Exemplo 98	0,0287
Exemplo 16	0,0115	Exemplo 58	0,0034	Exemplo 99	0,0039

	IC_{50} de FVIIa (μM)		IC_{50} de FVIIa (μM)		IC_{50} de FVIIa (μM)
Exemplo 17	0,0075	Exemplo 59	0,0045	Exemplo 100	0,0053
Exemplo 18	0,0155	Exemplo 60	0,0037	Exemplo 101	0,011
Exemplo 19	0,0128	Exemplo 61	0,0056	Exemplo 102	0,0115
Exemplo 20	0,0097	Exemplo 62	0,0244	Exemplo 103	0,0089
Exemplo 21	0,0106	Exemplo 63	0,0039	Exemplo 104	0,0089
Exemplo 22	0,0083	Exemplo 64	0,0042	Exemplo 105	0,0317
Exemplo 23	0,0239	Exemplo 65	0,0053	Exemplo 107	0,0043
Exemplo 24	0,0074	Exemplo 66	0,0079	Exemplo 108	0,008
Exemplo 25	0,0151	Exemplo 67	0,0045	Exemplo 109	0,0079
Exemplo 26	0,0054	Exemplo 68	0,0067	Exemplo 110	0,0066
Exemplo 27	0,0031	Exemplo 69	0,0151	Exemplo 111	0,0113
Exemplo 28	0,0089	Exemplo 70	0,0049	Exemplo 112	0,0072
Exemplo 29	0,0027	Exemplo 71	0,0077	Exemplo 114	0,0228
Exemplo 30	0,0039	Exemplo 72	0,01	Exemplo 115	0,0115
Exemplo 31	0,0071	Exemplo 73	0,0112	Exemplo 116	0,0119
Exemplo 32	0,0116	Exemplo 74	0,0033	Exemplo 117	0,0224
Exemplo 33	0,0067	Exemplo 75	0,0052	Exemplo 118	0,0073
Exemplo 34	0,003	Exemplo 76	0,0052	Exemplo 119	0,007

	IC_{50} de FVIIa (μM)		IC_{50} de FVIIa (μM)		IC_{50} de FVIIa (μM)
Exemplo 35	0,0068	Exemplo 77	0,0088	Exemplo 120	0,0057
Exemplo 36	0,0038	Exemplo 78	0,0125	Exemplo 121	0,0068
Exemplo 37	0,0044	Exemplo 79	0,0076	Exemplo 122	0,002
Exemplo 38	0,0074	Exemplo 80	0,0068	Exemplo 123	0,0046
Exemplo 39	0,0206	Exemplo 81	0,0186	Exemplo 124	0,01
Exemplo 40	0,009	Exemplo 82	0,0075	Exemplo 125	0,0103
Exemplo 41	0,0064	Exemplo 83	0,0248	Exemplo 126	0,0109

Tabela 2

	IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)
Exemplo 127	0,0093	Exemplo 137	0,0103	Exemplo 147	0,0051
Exemplo 128	0,0099	Exemplo 138	0,017	Exemplo 148	0,0087
Exemplo 129	0,0075	Exemplo 139	0,0038	Exemplo 149	0,0092
Exemplo 130	0,0106	Exemplo 140	0,0053	Exemplo 150	0,009
Exemplo 131	0,0056	Exemplo 141	0,005	Exemplo 151	0,0054
Exemplo 132	0,0024	Exemplo 142	0,0047	Exemplo 152	0,0012
Exemplo 133	0,0063	Exemplo 143	0,023	Exemplo 153	0,0048
Exemplo 134	0,0117	Exemplo 144	0,0077	Exemplo 154	0,021
Exemplo 135	0,0086	Exemplo 145	0,0087	Exemplo 155	0,0023

	IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)
Exemplo 136	0,0051	Exemplo 146	0,0081	Exemplo 156	0,0052

Tabela 3

	IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)
Exemplo 158	0,0051	Exemplo 167	0,0111	Exemplo 177	0,0276
Exemplo 159	0,0117	Exemplo 168	0,0028	Exemplo 178	0,0143
Exemplo 160	0,0094	Exemplo 169	0,0028	Exemplo 179	0,0099
Exemplo 161	0,009	Exemplo 170	0,008	Exemplo 180	0,0101
Exemplo 162	0,0165	Exemplo 171	0,0033	Exemplo 181	0,0093
Exemplo 163	0,0105	Exemplo 173	0,0141	Exemplo 182	0,0417
Exemplo 164	0,0245	Exemplo 174	0,0018	Exemplo 183	0,0106
Exemplo 165	0,0258	Exemplo 175	0,0065	Exemplo 184	0,0067
Exemplo 166	0,0187	Exemplo 176	0,0061	Exemplo 157	0,0594
		Exemplo 157d		0,0069	

Tabela 4

	IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)
Exemplo 185	0,0116	Exemplo 203	0,0085	Exemplo 221	0,0258
Exemplo 186	0,0046	Exemplo 204	0,0027	Exemplo 222	0,0027
Exemplo 187	0,009	Exemplo 205	0,0023	Exemplo 223	0,0134
Exemplo 188	0,0224	Exemplo 206	0,0056	Exemplo 224	0,0488
Exemplo 189	0,0322	Exemplo 207	0,0199	Exemplo 225	0,0037

	IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)		IC50 de FVIIa (μM)
Exemplo 190	0,0079	Exemplo 208	0,0856	Exemplo 226	0,0032
Exemplo 191	0,0093	Exemplo 209	0,004	Exemplo 227	0,0045
Exemplo 192	0,0054	Exemplo 210	0,0391	Exemplo 228	0,0026
Exemplo 193	0,0157	Exemplo 211	0,0047	Exemplo 229	0,0051
Exemplo 194	0,0745	Exemplo 212	0,0057	Exemplo 230	0,0049
Exemplo 195	0,0062	Exemplo 213	0,0033	Exemplo 231	0,0065
Exemplo 196	0,0178	Exemplo 214	0,0035	Exemplo 232	0,0237
Exemplo 197	0,0078	Exemplo 215	0,0034	Exemplo 233	0,0238
Exemplo 198	0,0196	Exemplo 216	0,0134	Exemplo 234	0,0111
Exemplo 199	0,0241	Exemplo 217	0,0031	Exemplo 235	0,0038
Exemplo 200	0,0113	Exemplo 218	0,0524	Exemplo 236	0,0118
Exemplo 201	0,0078	Exemplo 219	0,0095	Exemplo 237	0,0235
Exemplo 202	0,012	Exemplo 220	0,0072	Exemplo 238	0,0856

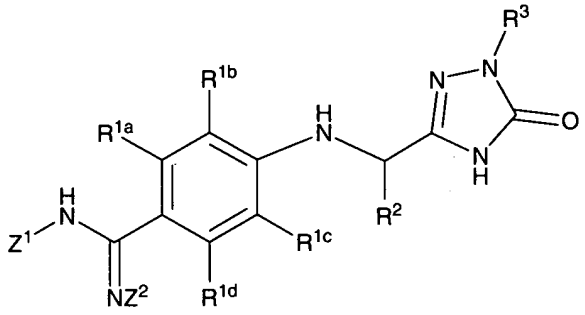
Aplicabilidade Industrial

Visto que os compostos da invenção têm excelentes efeitos de supressão contra a coagulação sangüínea, e são mais seguros com estabilidade fisicoquímica adequada, eles são úteis como medicamentos, e especialmente como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas com formação de trombo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula geral (1) ou um sal deste:

Fórmula Química 1



(1)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} cada qual independentemente representa hidrogênio, hidroxila, C1-6 alquila ou halogênio;

R^2 representa C6-10 arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo ou um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo;

R^3 representa um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo, C6-10 arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo ou um heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo A1 abaixo; e

Z^1 e Z^2 representa hidrogênio,

onde o Grupo A1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, nitro, oxo, C1-6 alquila opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C3-8 cicloalquila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C3-8 cicloalquilóxi opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C2-6 alquenilóxi, C2-6 alquinilóxi, C1-6 alquiltio, C1-6 alquilsulfinila, C1-6 alquilsulfonila, C1-6 alquilsulfonilóxi, C6-10 arila

opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C6-10 arilóxi opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, heteroarilóxi de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterocíclico não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterociclooóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, um grupo representado pela fórmula $-NR^{1t}-R^{2t}$ e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{3t}$,

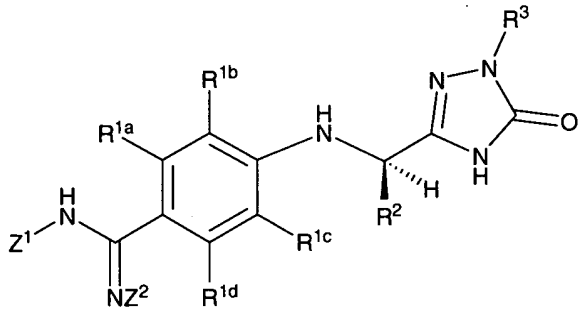
onde R^{1t} e R^{2t} cada qual independentemente representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C2-6 alquenila, C2-7 alquilcarbonila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C2-7 alcoxicarbonila opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C1-6 alquilsulfonil opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, carbamoila, aminossulfonila, C6-10 arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, e R^{3t} representa hidroxila, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo, amino, mono(C1-6 alquil)amino opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo ou di(C1-6 alquil)amino opcionalmente tendo de 1-3 substituintes selecionados do Grupo B1 abaixo,

onde o Grupo B1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo halogênio, C3-8 cicloalquila, amino, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, carbamoila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C6-10 arila opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo C1 abaixo e heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente tendo de 1 a 5 substituintes selecionados do Grupo C1 abaixo,

onde o Grupo C1 consiste em halogênio, C1-6 alquila e C1-6 alcóxi.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula geral (1-1) ou um sal deste:

Fórmula Química 2

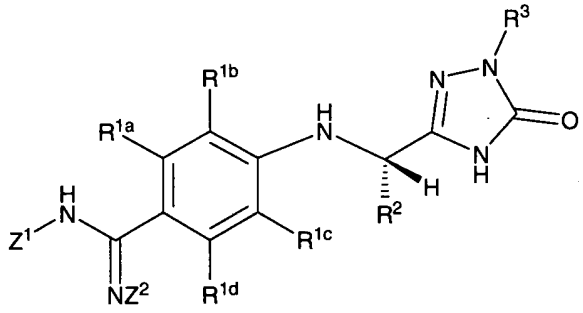


(1-1)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 possuem as mesmas definições como R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 na reivindicação 1.

3. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula geral (1-2) ou um sal deste :

Fórmula Química 3



(1-2)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 possuem as mesmas definições como R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^2, R^3, Z^1 e Z^2 na reivindicação 1.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} são cada qual independentemente hidrogênio, flúor ou hidroxila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é fenila opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo, piridila opcio-

nalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo ou um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenilóxi, C1-6 alquilsulfonilóxi, um grupo heterociclooóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C2-7 alquilcarbonila,

onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila e di(C1-6 alquil)aminocarbonila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é fenila opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenilóxi, C1-6 alquilsulfonilóxi, um grupo heterociclooóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C2-7 alquilcarbonila,

onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila e di(C1-6 alquil)aminocarbonila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é fenila opcionalmente tendo 2 ou 3 substituintes selecionados do Grupo D3 abaixo,

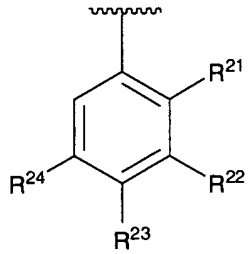
onde o Grupo D3 consiste em flúor, cloro, metila opcionalmente

tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D4 abaixo, etila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D4 abaixo, vinila, etinila, metóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, 1-propilóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D4 abaixo, alilóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi e acetila,

onde o Grupo D4 consiste em hidroxila, flúor, ciano, metóxi, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonila e dimetilaminocarbonila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 4



em que R^{21} representa hidrogênio, flúor ou cloro;

R^{22} representa hidrogênio, hidroxila, metil opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, etila opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D5 abaixo, 1-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D5 abaixo, alilóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi ou acetila;

R^{23} representa hidrogênio, flúor, hidroxila, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo ou 2-propilóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D6 abaixo; e

R^{24} representa hidrogênio, flúor, hidroxila, metila opcionalmente

tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, etila, vinila, etinila, metóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, etóxi opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D7 abaixo, 2-propilóxi ou alilóxi,

onde o Grupo D5 consiste em hidroxila, flúor, ciano, metóxi, dimetilamino, dimetilaminocarbonila, 2-fluoroetóxi e 2-hidroxietóxi,

onde o Grupo D6 consiste em flúor, ciano, metóxi, dimetilamino, metilaminocarbonila e dimetilaminocarbonila,

onde o Grupo D7 consiste em hidroxila, flúor, ciano e etóxi tendo um metóxi.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{21} é hidrogênio ou flúor.

10. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou 9 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{22} é hidrogênio, hidroxila, cianometila, metoximetila, metóxi, dimetilaminocarbonilmetóxi, etóxi, 2-fluoroetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-metoxietóxi, 2-(dimetilamino)etóxi, tetraidrofurilóxi, tetraidropiranilóxi, fluorometóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-fluoroetoximetil ou 2-hidroxietoximetila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{23} é hidrogênio, flúor, metóxi, cianometóxi, etóxi, 2-propilóxi ou 2-metoxietóxi.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{24} é hidrogênio, hidroxila, metila, metoximetila, etila, vinila, etinila, metóxi, etóxi ou 2-fluoroetóxi.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é piridila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenilóxi, C1-6 alquilsulfonilóxi, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcional-

mente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C2-7 alquilcarbonila,

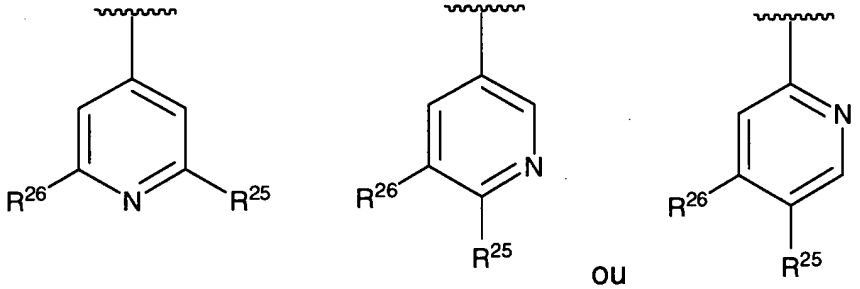
onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila e di(C1-6 alquil)aminocarbonila.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é piridila tendo 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em C1-6 alquila e C1-6 alcóxi.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é piridila tendo 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em metila, metóxi e etóxi.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 5



em que R^{25} representa metila ou metóxi; e R^{26} representa metóxi ou etóxi.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo cíclico fundido ao benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente tendo 1-4 substituintes selecionados do Grupo D1 abaixo,

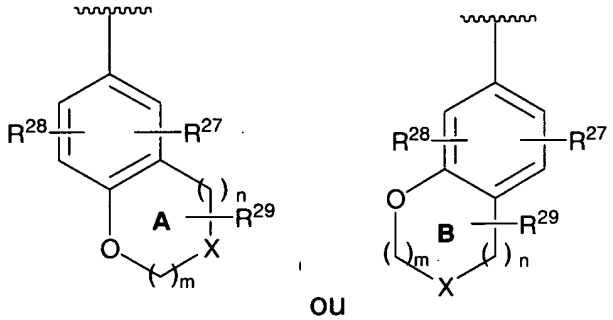
onde o Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo, C2-6 alqueniloxi, C1-6 alquilsulfoniloxi, um grupo heterocicloóxi não-aromático de 5 ou 6 membros opcional-

mente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D2 abaixo e C2-7 alquilcarbonila,

onde o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, oxo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo halogênio, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila e di(C1-6 alquil)aminocarbonila.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 6



ou

em que R^{27} representa hidrogênio ou halogênio;

R^{28} representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou C2-7 alquilcarbonila;

R^{29} representa hidrogênio, ciano, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou carbamoila;

X representa carbono opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, nitrogênio opcionalmente tendo 1 substituinte selecionado do Grupo D8 abaixo ou oxigênio;

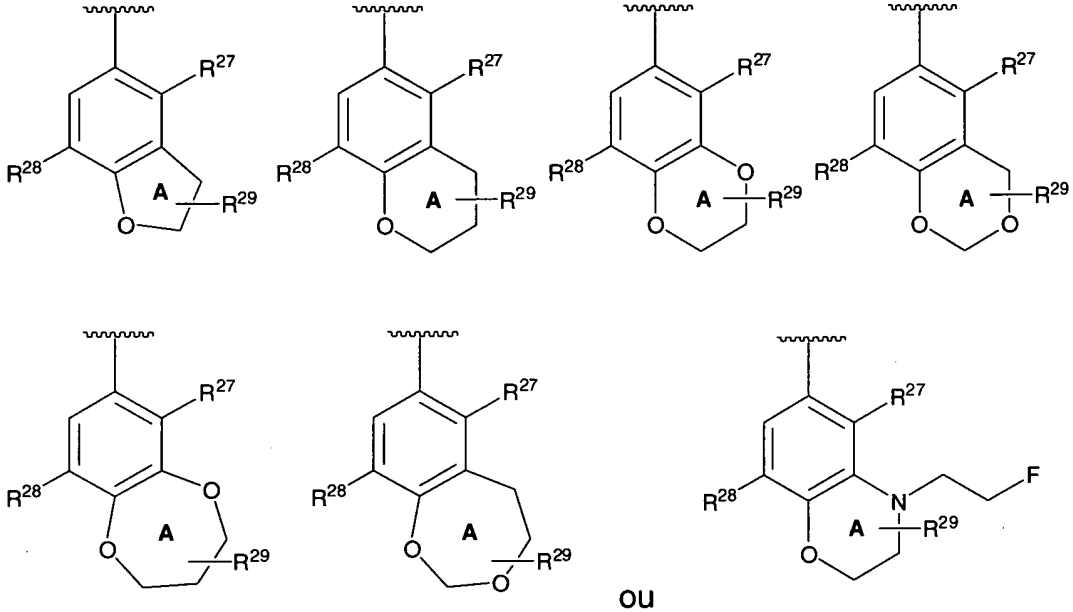
m representa um número inteiro de 0-3 e n representa um número inteiro de 0-2, com a condição de que a soma de m e n seja 1-4; e

os anéis A e B opcionalmente contêm uma ligação dupla no anel e opcionalmente possuem um grupo oxo no anel,

onde o Grupo D8 consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C1-6 alcóxi, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila e C1-6 alquila opcionalmente tendo halogênio.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo representado pela fórmula:

Fórmula Química 7



ou

em que R^{27} representa hidrogênio ou halogênio;

R^{28} representa hidrogênio, hidroxila, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C2-6 alquenila, C2-6 alquinila, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou C2-7 alquilcarbonila;

R^{29} representa hidrogênio, ciano, C1-6 alquila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo, C1-6 alcóxi opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo D8 abaixo ou aminocarbonila; e

O anel A opcionalmente possui um grupo oxo no anel,

onde o Grupo D8 consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C1-6 alcóxi, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila e C1-6 alquila opcionalmente tendo halogênio.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{28} é metila, etila, metóxi, etóxi, vinila ou etinila.

21. Composto de acordo com a reivindicação 19 ou 20 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^{29} é hidrogênio.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^3 é fenila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, N-oxipiridila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, N-C1-6 alquilpiridínio opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirazinila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, piridazinila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirimidinila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, pirazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo, tienila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E1 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo, com a condição de que quando R^3 for N-C1-6 alquilpiridínio, R^3 forma um par de íon com um ânion na molécula,

onde o Grupo E1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi, um grupo representado pela fórmula $-NH-R^{21t}$ e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{31t}$,

onde R^{21t} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-6 alquenila, C2-7 alquilcarbonila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E2 abaixo, C2-7 alcoxicarbonila opcionalmente tendo 1-3 substituintes selecionados do Grupo E2 abaixo, C1-6 alquilsulfonila, carbamoila ou aminossulfonila, e R^{31t} representa hidroxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi, amino, mono(C1-6 alquil)amino ou di(C1-6 alquil)amino),

onde o Grupo E2 consiste em hidroxila, C1-6 alcóxi e C3-8 ciclo-

alquila.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^3 é fenila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, piridila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, N-oxipiridila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirazinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, piridazinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirimidinila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, pirazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo, tienila opcionalmente tendo 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo E3 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo,

onde o Grupo E3 consiste em halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi, um grupo representado pela fórmula $-NH-R^{22t}$,

onde R^{22t} representa hidrogênio ou C2-7 alcoxicarbonila, e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{32t}$,

onde R^{32t} representa hidroxila, C1-6 alcóxi ou amino.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21 ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que R^3 é fenila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo, piridila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E5 abaixo, N-oxipiridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazolila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo, imidazolila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo, tiazolila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo, tienila opcionalmente tendo um grupo selecionados do Grupo E4 abaixo ou diidropirazinila tendo um grupo oxo,

onde o Grupo E4 consiste em metóxi, carboxila, carbamoila, metoxicarbonila e metoxicarbonilamino,

onde o Grupo E5 consiste em flúor, metila, metóxi e amino.

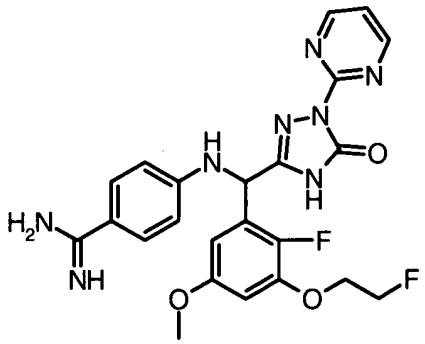
25. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um sal deste.

26. Agente terapêutico e/ou profilático para uma doença associada com a formação de trombo, caracterizado pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um sal deste.

27. Agente terapêutico e/ou profilático para uma doença selecionada do Grupo F1 que consiste de trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular, síndrome da coagulação intravascular disseminada e tumor maligno, caracterizado pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 24 ou um sal deste.

28. Agente terapêutico e/ou profilático para uma doença selecionada do Grupo F2 que consiste de trombose, trombose de veia profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, restenose vascular e síndrome da coagulação intravascular disseminada, caracterizado pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um sal deste.

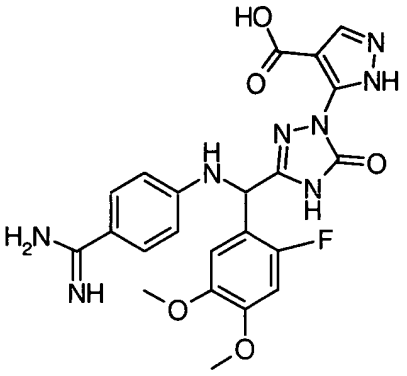
29. Composto, caracterizado pelo fato de que é o 4-({[2-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina de fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

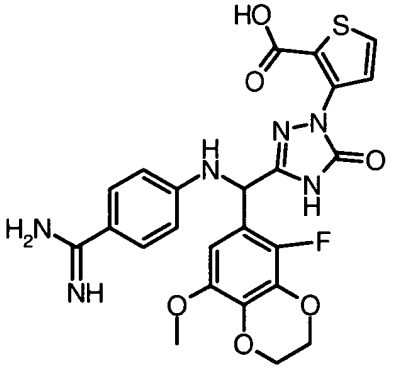
30. Composto, caracterizado pelo fato de que é o ácido 5-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-

[1,2,4]triazol-1-il}-1H-pirazol-4-carboxílico de fórmula



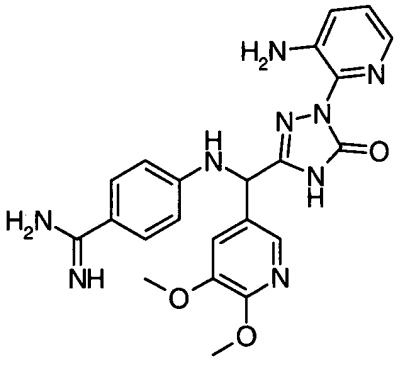
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

31. Composto, caracterizado pelo fato de que é o ácido 3-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-fluoro-8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiofeno-2-carboxílico de fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

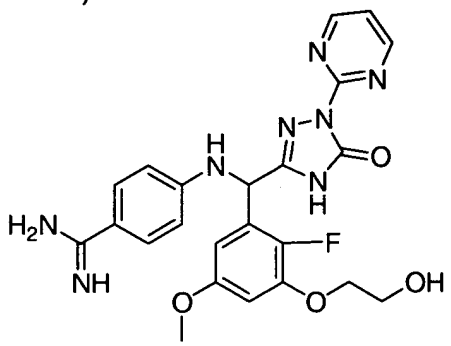
32. Composto, caracterizado pelo fato de que é o 4-{[[1-(3-aminopiridin-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]amino}benzamidina de fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

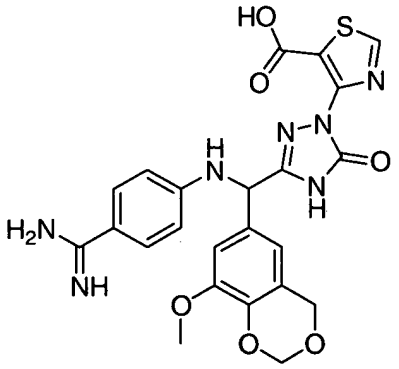
33. Composto, caracterizado pelo fato de que é o 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-

[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina de fórmula



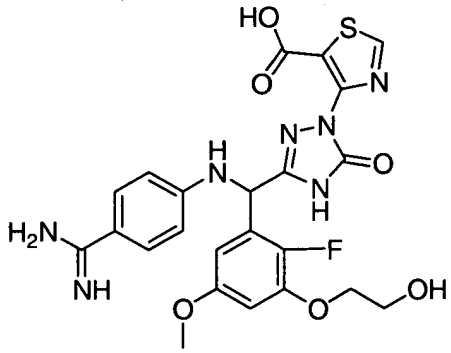
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

34. Composto, caracterizado pelo fato de que é o ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico de fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

35. Composto, caracterizado pelo fato de que é o ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico de fórmula



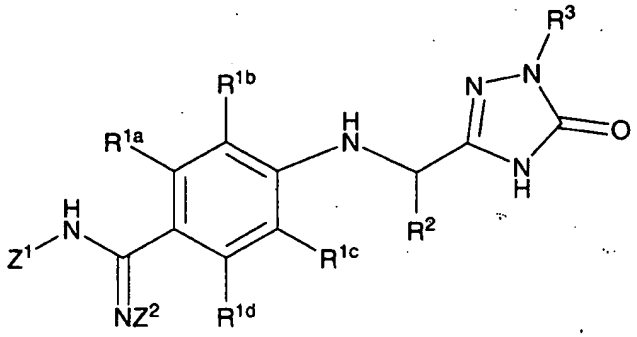
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

PI 0709101-0

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE TRIAZOLONA E MEDICAMENTO E AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO COMPREENDO OS MESMOS**".

Um composto representado pela seguinte fórmula geral (1), sais deste ou hidratos do anterior é um novo composto útil para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas com a formação de trombo, e que é mais seguro com estabilidade físico-química adequada.



(1)

em que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} e R^{1d} cada qual independentemente representa hidrogênio, etc.; R^2 representa opcionalmente fenila substituída, etc.; R^3 representa opcionalmente C6-10 arila substituída, etc.; e Z^1 e Z^2 cada qual independentemente representa hidrogênio.