



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0816994-2 B1



(22) Data do Depósito: 17/09/2008

(45) Data de Concessão: 24/12/2019

(54) Título: DERIVADO URACILA OU TIMINA PARA TRATAR HEPATITE C

(51) Int.Cl.: C07D 239/22; C07D 239/54; C07D 401/10; C07D 403/10; C07D 409/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2008 US 61/096.791; 17/09/2007 US 60/972.877.

(73) Titular(es): ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY.

(72) Inventor(es): WAGNER ROLF; MICHAEL D. TUFANO; KENT D. STEWART; TODD W. ROCKWAY; JOHN T. RANDOLPH; JOHN K. PRATT; CHRISTOPHER E. MOTTER; CLARENCE J. MARING; KENTON L. LONGENECKER; YAYA LIU; DACHUN LIU; ALLAN C. KRUEGER; WARREN M. KATI; DOUGLAS K. HUTCHINSON; PEGGY P. HUANG; CHARLES A. FLENTGE; PAMELA L. DONNER; DAVID A. DEGOEY; DAVID A. BETEBENNER; DAVID M. BARNES; SHUANG CHEN; THADDEUS S. FRANCYK II; YI GAO; ANTHONY R. HAIGHT; JOHN E. HENGEVELD; RODGER F. HENRY; BRIAN J. KOTECKI; XIAOCHUN LOU; KATHY SARRIS; GEOFF G.Z. ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2008076576 de 17/09/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/039127 de 26/03/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/03/2010

(57) Resumo: DERIVADO URACILA OU TIMINA PARA TRATAR HEPATITE C A presente aplicação relaciona-se a compostos de fórmula I úteis para tratar infecções de hepatite C (HCV). Na estrutura dos compostos revelados está o derivado uracila ou timina ligado através de um fenileno em ou de sistema cíclico de 2 anéis fusionados (R6) ou alternativamente através de dois átomos ligantes adicionais (L) a um monociclo de 5-6 membros (R6). Aplicação ainda revela polimorfos e pseudopolimorfos de dois compostos específicos: N (6(3-t-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilmetanosulfonamida e (E)-N-(4(3-t-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxiestiril-fenil)metanosulfonamida.

“DERIVADO URACILA OU TIMINA PARA TRATAR HEPATITE C”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTES RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório dos EUA No. 60/972.877 (depositado em 17 de setembro de 2007) e Pedido de patente Provisório dos EUA No. 61/096.791 (depositado em 13 de setembro de 2008). O texto inteiro desses pedidos é incorporado por referência neste pedido.

CAMPO DA INVENÇÃO

Este invenção é direcionada a: (a) compostos e sais dos mesmos que, entre outras coisas, são úteis como inibidores do vírus da hepatite C (HCV); (b) intermediários úteis para a preparação de tais compostos e sais; (c) composições compreendendo compostos e sais; (d) métodos para preparar tais intermediários, compostos, sais, e composições; (e) métodos de uso de tais compostos, sais, e composições; e (f) kits compreendendo tais compostos, sais e composições.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Hepatite C é uma doença viral, infecciosa por sangue-nascimento, que é causada por um vírus hepatotópico chamado HCV. Pelo menos seus genótipos de HCV diferentes (com vários subtipos dentro de cada genótipo) são conhecidos até hoje. Na América do Norte, genótipo de HCV 1a predomina, seguido por genótipos de HCV 1b, 2a, 2b e 3a. Nos Estados Unidos, genótipos HCV 1, 2 e 3 são os mais comuns, com cerca de 80% de pacientes de hepatite C tendo um genótipo HCV 1. Na Europa, genótipo HCV 1b é predominante, seguido por genótipos HCV 2a, 2b, 2c, e 3a. Genótipos HCV 4 e 5 são encontrados sempre exclusivamente na África. Como discutido abaixo, o genótipo HCV dos pacientes é clinicamente importante na determinação da potencial resposta do paciente à terapia e a duração requerida de tal terapia.

Uma infecção HCV pode causar inflamação do fígado (hepatite) que é sempre assintomática, mas em seguida, hepatite crônica pode resultar em cirrose do fígado (cicatriz fibrótica do fígado), câncer hepático, e/ou falência hepática. A Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 170 milhões de pessoas ao redor do mundo estão cronicamente infectadas com HCV, e a partir de cerca de três a cerca de quatro milhões de pessoas são novas infectadas globalmente cada ano. De acordo com os Centros para Controle e Prevenção de Doença, cerca de quatro milhões de pessoas nos Estados Unidos são infectados com HCV. Co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é comum, e a taxa de infecção de HCV entre as populações HIV positivas é mais alta.

Existe uma pequena chance de eliminar o vírus espontaneamente, mas a maioria dos pacientes com a hepatite C crônica não irão eliminar o mesmo sem tratamento. Indicações para tratamento tipicamente incluem comprovação da infecção por HCV e testes de função hepáticas anormais persistentes. Existem dois regimes de tratamento que são prima-

riamente usados para tratar hepatite C: monoterapia (usando um agente interferon – ou um interferon “convencional” ou interferon peguilado de longa duração) e combinação de terapia (usando um agente interferon e ribavirina). Interferon, que é injetado na corrente sanguínea, trabalha por reforço da resposta imune ao HCV; e ribavirina, que é tomada oralmente, é acreditada trabalhar para prevenir a replicação do HCV. Tomada junto, ribavirina não suprime efetivamente os níveis de HCV, mas uma combinação de interferon/ribavirina é mais efetiva que o interferon sozinho. Tipicamente, hepatite C é tratada com uma combinação de interferon alfa peguilado e ribavirina por um período de 24 ou 48 semanas, dependendo do genótipo HCV.

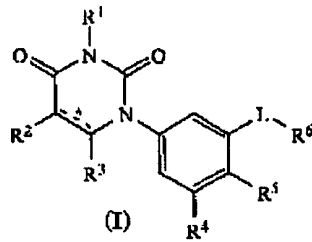
O objetivo do tratamento é resposta viral sustentada – significando que HCV não é mensurável no sangue após a terapia estar completa. Seguindo o tratamento com uma combinação de interferon alfa peguilado e ribavirina, taxas de cura sustentadas (resposta viral sustentada) de cerca de 75% ou mais ocorre em pessoas com genótipos HCV 2 e 3 em 25 semanas de tratamento, cerca de 50% desses com genótipo HCV 1 com 48 semanas de tratamento, e cerca de 65% nesses com genótipo HCV 4 em 48 semanas de tratamento.

Tratamento pode ser fisicamente exigente, particularmente para aqueles com história prévia de abuso de droga ou álcool, porque ambos, interferon e ribavirina têm efeitos colaterais numerosos. Efeitos colaterais associados a interferon comuns incluem sintomas do tipo gripe, fadiga extrema, náusea, perda de apetite, problemas de tireóide, alta glicose sanguínea, perda de cabelo, e reações cutâneas no local da injeção. Sérios efeitos colaterais associados a interferon possíveis incluem psicoses (por exemplo, comportamento suicida), problemas cardíacos (por exemplo, ataque cardíaco, baixa pressão arterial), outro dano a órgão interno, problemas sanguíneos (por exemplo, contagem sanguínea perigosamente baixa), e nova ou piora de doença autoimune (por exemplo, artrite reumatóide). Efeitos colaterais associados a ribavirina incluem anemia, fadiga, irritabilidade, rash cutâneo, falta de ar, sinusite, e tosse. Ribavirina pode também causar defeitos de nascimento, então em pacientes fêmeas e parceiras fêmeas grávidas de pacientes machos ela deve ser evitada durante o tratamento e nos seis meses consecutivos.

Alguns pacientes não completam o tratamento por causa dos sérios efeitos colaterais discutidos acima; outros pacientes (não responsivos) continuam a ter níveis de HCV a despeito do tratamento; e ainda outros pacientes (recidivantes) “eliminam” o vírus durante a terapia, mas o vírus retorna algum tempo após o término do regime de tratamento. Então, existe a contínua necessidade para compostos alternativos, composições e métodos de tratamento (usados ou em combinação com ou em lugar de um agente interferon e/ou ribavirina) para aliviar os sintomas da hepatite C, assim provendo alívio parcial ou completo. Esta invenção provê compostos (incluindo sais dos mesmos), composições e métodos de tratamento que geralmente se dirigem a tal necessidade.

RESUMO DA INVENÇÃO

Esta invenção é direcionada a compostos que correspondem em estrutura a fórmula I:



Na fórmula I:



5 é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação carbono-carbono simples e ligação carbono-carbono dupla;

R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, e grupo protetor de nitrogênio;

10 R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, halo, hidróxi, metila, ciclopropila, e ciclobutila;

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, halo, oxo, e metila;

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

15 (a) o amino, aminocarbonila, e aminosulfonila opcionalmente são substituído com:

(1) um ou dois substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, e alquilsulfonila, ou

(2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único, e

20 (b) a alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, e alquilsulfonila, opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, nitro, ciano, hidróxi, amino, alquilóxi, trimetilsilil, carbociclila, e heterociclila, em que:

o amino opcionalmente é substituído com:

25 (1) um o dois substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquilocarbonila, carbociclila, heterociclila, carbocicloalquila, e heterociclilaalquila, ou

(2) dois substituintes que, juntos com o amino nitrogênio, formam um anel única heterociclila, e

30 (c) o carbociclil e heterociclila opcionalmente são substituídos com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila,

alquinila, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidróxi, amino, alquilóxi, trimetilsilil, carbociclila, e heterociclila, em que:

O amino opcionalmente é substituído com:

(1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, carbociclila, heterociclila, carbociclilalquila, e heterociclilaalquila, oi

(2) dois substituintes que, juntos com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único;

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonilóxi, carbocicilasulfonilóxi, haloalquilsulfonilóxi, e halo;

L é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação, $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $\dot{C}(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, alquilenoc₁₋₂, $C(II)_2O$, $OC(H)_2$, ciclopropil-1,2-eno, $C(H)_2N(R^L)$, $N(R^M)C(II)_a$, $C(O)CH_2$, e $CH_2C(O)$:

R^A , R^H , R^L , e R^M são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila_{C₁₋₆}, alquilóxi_{C₁₋₆}, cicloalquila_{C₃₋₆}, e halo, em que:

A alquila_{C₁₋₆} opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, e heterociclila;

R^C é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e alquila;

R^D é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e alquila;

R^6 é selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilila_{C₅₋₆}, heterocicilila de 5-6 membros, 2 anéis heterocicilila fusionados, e 2 anéis carbocicilila fusionados, em que cada substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K ;

Cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, ciano, amino, imino, azido e aldeído, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila;

Cada R^F é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila, em que:

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

o amino, imino, aminosulfonila, aminocarbonila, carbociclila e heterociclila opcio-

nalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila, alquilsulfonilamino, hidróxi, e alquilóxi, em que:

5 porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila; cada R^G é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila e heterociclila, em que:

10 cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, em que:

15 o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila;

cada R^H é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonilóxi, alquenilsulfonilóxi, e alquinilsulfonilóxi, em que:

20 cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

25 o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila;

cada R^I é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, aminocarbonila, alquiloxicarbonila, carbociclicarbonila, e heterociclicarbonila, em que:

30 (a) a alquilcarbonila, alquenilcarbonila, e alquinilcarbonila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, e

35 (b) a aminocarbonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquiloxialquila, carbociclila, heterociclila, alquilsulfonila, e alquilsulfonilamino, em que:

A carbociclila e heterociclila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, alquila, e oxo; cada R^J 'e independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclicasulfonilamino, heterociclicasulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquenila, alquinil, alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarboniloalquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbociclilaalquila e a porção heterociclilada heterociclilaalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila, alquenila e alquinila de tais substituintes são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi e alquinilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi;

(c) as porções carbociclila e heterociclila de tais substituintes opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila; e cada R^K é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de aminosulfonila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila, em que:

(a) a alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila opcionalmente são substituí-

idos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, em que:

O amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila;

(b) a aminosulfonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila.

Esta invenção também é direcionada aos sais (incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis) dos compostos da invenção.

Esta invenção também é direcionada a composições (incluindo composições farmacêuticas) que compreendem um ou mais compostos e/ou sais da invenção, e, opcionalmente, um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Esta invenção também é direcionada a kits que compreendem um ou mais compostos e/ou sais da invenção, e, opcionalmente, um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Esta invenção também é direcionada a métodos de uso dos compostos, sais, composições, e/ou kits da invenção para, por exemplo, inibir a replicação de um RNA viral (incluindo HCV), tratar uma doença tratável por inibição da polimerase do ácido ribonucléico da HCV (RNA) (incluindo hepatite C).

Esta invenção também é direcionada a um uso de um ou mais compostos e/ou sais da invenção para preparar um medicamento. O medicamento opcionalmente pode compreender um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o medicamento é útil para tratar hepatite C.

Benefícios adicionais da invenção do aplicante serão aparentes a um versado na técnica a partir da leitura deste pedido de patente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 mostra um padrão PXRD ilustrativo para solvato etanol do composto IB-L0-2.3.

Figura 2 mostra um perfil TGA ilustrativo do solvato etanol do composto IB-L0-2.3.

Figura 3 mostra um padrão PXRD ilustrativo do solvato acetonitrila do composto IB-L0-2.3.

Figura 4 mostra um padrão PXRD ilustrativo para solvato acetato de etila do composto IB-L0-2.3.

Figura 5 mostra um padrão PXRD ilustrativo para solvato 2-propanol do composto IB-L0-2.3.

Figura 6 mostra um padrão PXR D ilustrativo para solvato metanol do composto IB-L0-2.3.

Figura 7 mostra um padrão PXR D ilustrativo para solvato 1-propanol do composto IB-L0-2.3.

5 Figura 8 mostra um padrão PXR D ilustrativo para o composto cristalino livre de solvante IB-L0-2.3.

Figura 9 mostra um padrão PXR D ilustrativo para o hidrato do composto IB-L0-2.3.

Figura 10 mostra um padrão PXR D ilustrativo para o padrão de sal monossódico A do composto IB-L0-2.3.

10 Figura 11 mostra um perfil TGA ilustrativo do padrão de sal monossódico A do composto IB-L0-2.3.

Figura 12 mostra um padrão PXR D ilustrativo para padrão desal monossódico B do composto IB-L0-2.3.

15 Figura 13 mostra um perfil TGA ilustrativo do padrão de sal monossódico B do composto IB-L0-2.3.

Figura 14 mostra um perfil PXDR ilustrativo do padrão de sal monossódico C do composto IB-L0-2.3.

Figura 15 mostra um perfil PXDR ilustrativo para sal disódico do composto IB-L0-2.3.

20 Figura 16 mostra um perfil TGA ilustrativo do padrão de sal disódico do composto IB-L0-2.3.

Figura 17 mostra um perfil PXDR ilustrativo do padrão de sal monopotássico do composto IB-L0-2.3.

25 Figura 18 mostra um perfil TGA ilustrativo do padrão de sal monopotássico do composto IB-L0-2.3.

Figura 19 mostra um perfil PXDR ilustrativo do padrão de sal monocolina A do composto IB-L0-2.3.

Figura 20 mostra um perfil TGA ilustrativo do padrão de sal monocloina A do composto IB-L0-2.3.

30 Figura 21 mostra um perfil PXR D ilustrativo do padrão de sal monocloina B do composto IB-L0-2.3.

Figura 22 mostra um perfil TGA ilustrativo do padrão de sal monocloina B do composto IB-L0-2.3.

35 Figura 23 mostra um perfil PXR D ilustrativo para o sal dicolina do composto IB-L0-2.3.

Figura 24 mostra um perfil PXR D ilustrativo para o sal disódico nonaidrato do composto IB-L1-1.1.

Figura 25 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o sal disódico tetraidratado do composto IB-L1-1.1.

Figura 26 mostra um perfil TGA ilustrativo para o sal disódico tetraidratado do composto IB-L1-1.1.

5 Figura 27 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o sal dipotássico tetraidratado do composto IB-L1-1.1.

Figura 28 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o sal monopotássico triidrato do composto IB-L1-1.1.

10 Figura 29 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o sal monopotássico diidrato do composto IB-L1-1.1.

Figura 30 mostra um perfil TGA ilustrativo para o sal monopotássico diidrato do composto IB-L1-1.1.

Figura 31 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o sal potássico 1/7 do composto IB-L1-1.1.

15 Figura 32 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o sal monodietilamina tetraidratado do composto IB-L1-1.1.

Figura 33 mostra um perfil TGA ilustrativo para o sal monodietilamina tetraidrato do composto IB-L1-1.1.

20 Figura 34 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão polimorfo A do composto IB-L1-1.1.

Figura 35 mostra um perfil DSC ilustrativo para o padrão polimorfo A do composto IB-L1-1.1.

Figura 36 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão polimorfo B do composto IB-L1-1.1.

25 Figura 37 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão polimorfo C do composto IB-L1-1.1.

Figura 38 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão polimorfo D do composto IB-L1-1.1.

30 Figura 39 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão hidrato A do composto IB-L1-1.1.

Figura 40 mostra um perfil TGA ilustrativo para o padrão hidrato A do composto IB-L1-1.1.

Figura 41 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão polimorfo B do composto IB-L1-1.1.

35 Figura 42 mostra um perfil TGA ilustrativo para o padrão hidrato B do composto IB-L1-1.1.

Figura 43 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão hidrato C do composto

IB-L1-1.1.

Figura 44 mostra um perfil TGA ilustrativo para o padrão hidrato C do composto IB-L1-1.1.

5 Figura 45 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão hidrato D do composto IB-L1-1.1.

Figura 46 mostra um perfil PXRD ilustrativo para o padrão hidrato E do composto IB-L1-1.1.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

10 Esta descrição detalhada é tencionada somente para conhecimento de outros versados na técnica com a invenção do Aplicante, seus princípios, e sua aplicação prática de forma que outros versados na técnica podem adaptar e apciar a invenção em suas numerosas formas, como eles podem ser mais bem adequados para os requerimentos de um uso particular. Esta descrição e seus exemplos específicos são tencionados para propósitos de ilustração somente. Esta invenção, assim, é não limitada a modalidades descritas nesta pa-
15 tente, e pode ser variadamente modificada.

Definições

O termo "alquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa(m) um substituinte hidrocarbíl de cadeia simples ou ramificada saturada tipicamente contendo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente a partir de 1 a cerca de 8 átomos de carbono, e mesmo mais tipicamente a partir de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exem-
20 plos de tais substituintes incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, iso-amila, e hexila. Como nesta definição, através desta descrição detalhada Aplicantes têm provido exemplos ilustrativos. A provisão de tais exemplos ilustrativos não devem ser interpretados como se os exemplos ilustrativos providos são somente
25 opções disponíveis a um versado na técnica.

O termo "alquenila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa(m) um substituinte hidrocarbíl de cadeia simples ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e tipicamente de cerca de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 8 átomos de carbono, e mesmo mais tipicamente a partir de cerca de
30 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de tais substituintes incluem etenil (vinil), 2-propenila, 3-propenila, 1,4-pentadienila, 1,4-butadienila, 1-butadienila, 1-butenila, 2-butenila, e 3-butenila.

O termo "alquinila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa(m) um substituinte hidrocarbíl de cadeia simples ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tipicamente de cerca de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de
35 cerca de 2 a cerca de 8 átomos de carbono, e mesmo mais tipicamente a partir de cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de tais substituintes incluem etinila, 2-

propinila, 3-propinila, 2-butinila, e 3-butinila.

O termo "carbociclila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa(m) um substituinte hidrocarbíl cíclico saturado (isto é, "cicloalquila"), cíclico parcialmente saturado (isto é, "cicloalquenila"), ou completamente insaturado (isto é, "arila") contendo de 3 a 14 átomos no anel carbono ("átomos no anel" são os átomos ligados juntos em um anel cíclico). Um carbociclila pode ser um anel simples, que tipicamente contém de 3 a 6 átomos no anel. Exemplos de tais carbociclilas de anel simples incluem ciclopropila (ciclopropanila), ciclobutila (ciclobutanila), ciclopentila (ciclopentanila), ciclopentenila, ciclopentadienila, cicloexila (cicloexanila), cicloexenila, cicloexadienila, e fenila. Um carbociclila alternativamente pode ter 2 ou 3 anéis fusionados juntos, tais como naftalenila, tetraidronaftalenila (tetralinil), indenila, indanila (dihidroindenila), antracenila, fenantrenila, e decalinila.

O termo "cicloalquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s) significa(m) um substituinte hidrocarbíl cíclico saturado contendo de 3 a 14 átomos no anel carbono. Um cicloalquila pode ser um anel de carbono simples, que tipicamente contém de 3 a 6 átomos no anel. Exemplos de tais carbociclilas de anel simples incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e cicloexila. Uma cicloalquila alternativamente pode ter 2 ou 3 anéis de carbono fusionados juntos, tal como, decalinila.

O termo "arila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um carbociclila aromático contendo de 6 a 14 átomos no anel carbono. Exemplos de erilas incluem fenila, naftalenila, e indenila.

Em alguns exemplos, o número de átomos de carbono em um substituinte hidrocarbíl (por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, ou cicloalquila) é indicado pelo prefixo "C_x-C_y", em que x é o número mínimo e y é o número máximo de átomos de carbono no substituinte. Então, por exemplo, "alquilaC₁C₆" refere-se a um substituinte alquila contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando ainda, cicloalquilaC₃-C₆ significa um anel hidrocarbíl saturado contendo de 3 a 6 átomos no anel de carbono.

O termo "hidrogênio" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um radical hidrogênio, e pode ser escrito como -H.

O termo "hidróxi" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -OH.

O termo "nitro" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -NO₂.

O termo "ciano" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -CN, que também pode ser descrito como -C≡N.

O termo "ceto" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa radical oxo, e pode ser descrito como =O.

O termo "carbóxi" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -C(O)-OH.

O termo "amino" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -NH₂.

O termo "imino" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa =NH.

O termo "aminoimino" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa =NNH₂.

O termo "halogênio" ou "halo" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s))
5 significa um radical flúor (que pode ser descrito como -F), radical cloro (que pode ser descrito como -Cl), radical bromo (que pode ser descrito como -Br), ou radical iodo (que pode ser descrito como -I).

Um substituinte é "substituível" se ele compreende pelo menos um átomo de carbono ou nitrogênio que é ligado a um ou mais átomos de hidrogênio. Então, por exemplo, hidrogênio, halogênio, e ciano não cae dentro desta definição. Em adição um átomo de enxofre em um heterociclila contendo tal átomo é substituível com um ou dois substituintes oxo.
10

Se um substituinte é descrito como sendo "substituído", um radical não hidrogênio está no lugar do radical hidrogênio em um carbono ou nitrogênio do substituinte. Então, por exemplo, um substituinte alquila substituído é um substituinte alquila em que pelo menos um radical não hidrogênio está no lugar de um radical hidrogênio no substituinte alquila. Para ilustrar, monofluoralquila e uma alquila substituída com um radical flúor, e difluoralquila é alquila substituída, cada radical não hidrogênio pode ser idêntico ou diferente (a menos que de outra forma atestado).
15

Se um substituinte é descrito como sendo "opcionalmente substituído", o substituinte pode ser ou (1) não substituído ou (2) substituído. Se um substituinte é descrito como sendo opcionalmente substituído com até um número particular de radicais não hidrogênio, este substituinte pode ser ou (1) não substituído; ou (2) substituído por até aquele número particular de radicais não hidrogênio ou por até o número máximo de posições substituíveis no substituinte, qualquer que seja é menor. Então, por exemplo, se um substituinte é descrito como um heteroaril opcionalmente substituído com até 3 radicais não hidrogênio, então qualquer heteroaril com menos que 3 posições substituíveis pode ser opcionalmente substituídos por somente tantos radicais não hidrogênio como o heteroarila tem posições substituíveis. Para ilustrar, tetrazolil (que tem somente uma posição substituível) pode ser opcionalmente substituído com até um radical não hidrogênio. Para ilustração adicional, se um amino nitrogênio é descrito como sendo opcionalmente substituído com até 2 radicais não hidrogênio, então um nitrogênio amino primário será opcionalmente substituído com até 2 radicais não hidrogênio, embora um amino nitrogênio secundário será opcionalmente substituído com até somente 1 radical não hidrogênio.
20
25
30

Este pedido de patente usa os termos "substituinte" e "radical" de modo passível de mudança.
35

O prefixo "halo" indica que o substituinte ao qual o prefixo está ligado é substituído com um ou mais radicais halogênio independentemente selecionados. Por exemplo, haloal-

quila, significa um substituinte alquila em que pelo menos um radical hidrogênio é substituído com um radical halogênio. Exemplos de haloalquilas incluem clorometila, 1-bromometila, fluormetila, difluormetila, trifluormetila, e 1,1,1-trifluoretila. Deve ser reconhecido que, se um substituinte é substituído por mais que um radical halogênio, esses radicais halogênicos podem ser idênticos ou diferentes (a menos que de outra forma atestado).

O prefixo “perhalo” indica que cada radical hidrogênio no substituinte ao qual o prefixo está ligado é substituído com radicais halogênio independentemente selecionados, isto é, cada radical hidrogênio no substituinte é substituído com um radical halogênio. Se todos os radicais halogênio são idênticos, o prefixo tipicamente identificará o radical halogênio.

Então, por exemplo, o termo “perflúor” significa que cada radical hidrogênio no substituinte ao qual o prefixo está ligado é substituído com um radical flúor. Para ilustrar, o termo “perfluoralquila” significa um substituinte alquila em que um radical flúor está no lugar de cada radical hidrogênio.

O termo “carbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa C(O)- .

O termo “aminocarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -C(O)-NH_2 .

O termo “óxi” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte éter, e pode ser descrito como -O- .

O termo “alcóxi” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte alquiléter, isto é, -O-alquila . Exemplo de tal substituinte inclui metóxi (-O-CH_3), etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, e terc-butóxi.

O termo “alquilcarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -C(O)-alquila .

O termo “aminoalquilcarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $\text{-C(O)-alquila-NH}_2$.

O termo “alcoxicarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -C(O)-O-alquila .

O termo “carbocicililacarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $\text{-C(O)-carbociclila}$.

Similarmente, o termo “heterocicililacarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $\text{-C(O)-heterociclila}$.

O termo “carbocicililalquilcarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $\text{-C(O)-alquila-carbociclila}$.

Similarmente, o termo “heterocicililalquilcarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $\text{-C(O)-alquila-heterociclila}$.

O termo “carbocicililaoxicarbonila” (sozinho ou em combinação com outro(s) ter-

mo(s)) significa $-C(O)-O$ -carbociclila.

O termo "carbociclilaalcoxicarbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-C(O)-O$ -alquila-carbociclila.

O termo "tio" ou "tia" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte tiaéter, isto é, um substituinte éter em que um átomo de enxofre divalente está no lugar do átomo de oxigênio éter. Tal substituinte pode ser descrito como $-S-$. Isto, por exemplo, "alquil-tio-alquila" significa alquila-S-alquila (alquila-sulfanil-alquila).

O termo "tiol" ou "sulfidril" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte sulfidril, e pode ser descrito como $-SH$.

O termo "(tiocarbonila)" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma carbonila em que o átomo de oxigênio tem sido substituído com um enxofre. Tal substituinte pode ser descrito como $-C(S)-$.

O termo "sulfonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-S(O)_2-$.

O termo "aminosulfonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-S(O)_2-NH_2$.

O termo "sulfinila" ou "sulfóxido" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-S(O)-$.

O termo "heterociclila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma estrutura de anel saturado (isto é, "heterocicloalquila"), parcialmente saturado (isto é, "heterocicloalquenila"), ou completamente insaturado (isto é, "heteroarila") contendo um total de 3 a 14 átomos no anel. Pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo (isto é, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), com os átomos do anel remanescentes sendo independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Um heterociclila pode ser um anel simples, que tipicamente contém a partir de 3 a 7 átomos no anel, mais tipicamente a partir de 3 a 6 átomos no anel, e memos mais tipicamente 5 a 6 átomos no anel. Exemplos de heterociclis de anel simples incluem furanila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, tiofenila (tiofuranila), diidritiofenila, tetraidrotiofenila, pirrolil, pirrolinil, pirrolidinil, imidazolil, imidazolinil, imidalidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, triazolil, tetrazolil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolidinil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, tiazolinil, isotiazolinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, tiodiazolil, oxadiazolil (incluindo 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil (furanil) ou 1,3,4-oxadiazolil), oxatriazolil (incluindo 1,2,3,4-oxatriazolil ou 1,2,3,5-oxatriazolil), dioxazolil (incluindo 1,2,3-dioxazolil, 1,2,4-dioxazolil, 1,3,2-dioxazolil, ou 1,3,4-dioxazolil), oxatiazolil, oxatiolil, oxatiolanil, piranil, diidropiranil, tiopiranil, tetraidrotiopiranil, piridinil (azinil), piperidinil, diazinil (incluindo piridazinil (1,2-diazinil), pirimidinil (1,3-diazinil), ou pirazinil (1,4-diazinil)), piperazinil, triazinil (incluindo 1,3,5-triazinil, 1,2,4-triazinil, e 1,2,3-triazinil), oxazinil (incluindo 1,2-oxazinil, 1,3-oxazinil, ou 1,4-oxazinil)),

oxatiazinil (incluindo, 1,2,3-oxatiazinil, 1,2,4-oxatiazinil, 1,2,5-oxatiazinil, ou 1,2,6-oxatiazinil)), oxadiazinil (incluindo 1,2,3-oxadiazinil, 1,2,4-oxadiazinil, 1,4,2-oxadiazinil, ou 1,3,5-oxadiazinil)), morfolinil, azepinil, oxepinil, tiepinil, e diazepinil.

Um heterociclila alternativamente pode ter 2 ou 3 anéis fusionados, tais como, por exemplo, indolizininil, piranopirrolil, 4H-quinilizinil, purinil, naftiridinil, piridopiridinil (incluindo pirido[3,4-b]-piridinil, pirido[3,2-b]-piridinil, ou pirido[4,3-b]-piridinil), e pteridinil. Outros exemplos de heterociclilas de anel-fusionado incluem heterociclila benzo-fusionado, tais como indolil, isoindolil (isobenzazolil, pseudoisoindolil), indoleninil (pseudoindolil), isoindazolil (benzopirazolil), benzazinil (incluindo quinolinil (1-benzazinil) ou isoquinolinil (2-benzazinil), ftalazinil, quinoxalinil, quinazolinil, benzodiazinil (incluindo cinolinil (1,2-benzodiazinil) ou quinazolinil (1,3-benzodiazinil)), benzopiranil (incluindo cromanil ou isocromanil), benzoxazinila (incluindo 1,3,2-benzoxazinila, 1,4,2-benzoxazinila, 2,3,1-benzoxazinila, ou 3,1,4-benzoxazinila), e benzisoxazinil (incluindo 1,2-benzisoxazinil ou 1,4-benzisoxazinil).

O termo "2- anéis fusionados" heterociclila (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um heterociclila saturado, parcialmente saturado ou arila contendo 2 anéis fusionados. Exemplos de heterociclila de 2 anéis fusionados incluem indolizininil, quinolizininil, purinil, naftiridinil, pteridinil, indolil, isoindolil, indoleninil, isoindazolil, ftalazinil, quinoxalinil, quinazolinil, benzodiazinil, benzopiranil, benzotipiranil, benzoxazolil, antranilil, benzodioxolil, benzodioxanil, benzoxadiazolil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotiazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzoxazinil, e tetraidroisoquinolinil.

O termo "heteroarila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um heterociclila aromático contendo de 5 a 14 átomos no anel. Uma heteroarila pode ser um anel simples ou 2 ou 3 anéis fusionados. Exemplos de substituintes heteroarila incluem substituintes anéis de 6 membros tais como piridil, pirazil, pirimidinil, piridazinil, e 1,3,5-, 1,2,4- ou 1,2,3-triazinil; substituintes anéis de 5 membros tais como imidazil, furanil, tiofenil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ou 1,3,4-oxadiazolil e isotiazolil; substituintes anéis de 6/5-membros fusionados tais como benzotiofuranil, benzisoxazolil, benzoxazolil, purinil, e antranilil; e anéis fusionados de 6/6 membros tais como benzopiranil, quinililil, isoquinililil, cinolinil, quinazolinil, e benzoxazinil.

Um prefixo ligado a um substituinte multi-componente somente se aplica ao primeiro componente. Para ilustrar, o termo "alquilcicloalquila" contém dois componentes: alquila e cicloalquila. Então, o prefixo C₁-C₆- em alquilaC₁-C₆cicloalquila significa que o componente alquila do alquilcicloalquila contém a partir de 1 a 6 átomos de carbono; o prefixo C₁-C₆- não descreve o componente cicloalquila. Para ilustrar ainda, o prefixo "halo" em haloalcoialquila indica que somente o componente alcóxi do substituinte alcoialquila é substituído com um ou mais radicais halogênio. Se a substituição halogênio pode alternativamente ou adicionalmente ocorrer no componente alquila, o substituinte pode ser descrito como "alcoialquila

substituída com halogênio” ao invés de “haloalcoxilquila”. E finalmente, se a substituição halogênio pode somente ocorrer no componente alquila, o substituinte pode ao invés ser descrito como “alcoxihaloalquila”.

5 Se substituintes são descritos como sendo “independentemente selecionados” a partir de um grupo, cada substituinte é selecionado independente do outro. Cada substituinte assim pode ser idêntico a ou diferente de outro(s) substituinte(s).

Quando palavras são usadas para descrever um substituinte, o componente descrito mais a direita do substituinte é o componente que tem a valência livre.

10 Quando uma fórmula química é usada para descrever um substituinte, o traço no lado esquerdo da fórmula indica a porção do substituinte que tem a valência livre.

Quando uma fórmula química é usada para descrever um elemento ligante entre dois outros elementos de estrutura química descrita, o traço mais a esquerda do substituinte indica a porção do substituinte que está ligado ao elemento da esquerda na estrutura descrita. O traço mais a direita, por outro lado, indica a porção do substituinte que está ligada ao elemento direito na estrutura revelada. Para ilustrar, se a estrutura química descrita é X-L-Y e L é descrito como -C(O)-N(H)-, então, o químico pode ser X-C(O)-N(H)-Y.

15 Com referência ao uso das palavras “compreende” ou “compreendem” ou “compreendendo” neste pedido de patente (incluindo as reivindicações), Aplicantes notam que a menos que o contexto requeira de outra forma, essas palavras são usadas na base e claro entendimento que elas são para serem interpretadas inclusivamente, ao invés de exclusivamente, e que os aplicantes tencionam que cada uma dessas palavras sejam interpretadas na construção deste pedido de patente, incluindo as reivindicações abaixo.

Programa ChemDraw tem sido usado para gerar os nomes dos compostos neste pedido de patente.

25 O termo “amorfo” como aplicado a um composto refere-se a um estado sólido em que as moléculas do composto estão presentes em um rearranjo desordenado e não formam uma rede de cristal distinguível ou unidade celular. Quando sujeito a força raio X de difração, em composto amorfo não produz qualquer pico cristalino característico.

30 O termo “forma cristalina” como aplicado a um composto refere-se a um estado sólido em que as moléculas do composto são arranjadas para formar uma rede de cristal distinguível (i) compreendendo unidades celulares distinguíveis, e (ii) produzindo picos padrões de difração quando sujeitos a radiação raio X.

O termo “pureza”, a menos que de outra forma especificado, significa a pureza química de um composto de acordo com o ensaio de HPLC convencional.

35 O termo “fase de pureza” significa a pureza do estado sólido de um composto com respeito a uma forma amorfa ou cristalina particular do composto como determinado por métodos analíticos de difração de força raio X.

O termo "fase pura" refere-se a pureza com respeito a outras formas de estado sólido do composto, e não necessariamente implica um alto grau de pureza química com respeito a outros compostos.

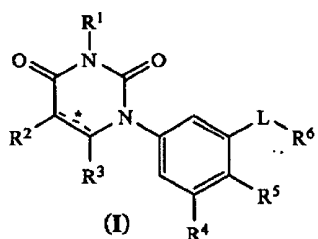
O termo "PXRD" significa uma difração em força de raio X.

5 O termo "TGA" significa análise termogravimétrica.

O termo "DSC" significa escaneamento diferencial de calorimetria.

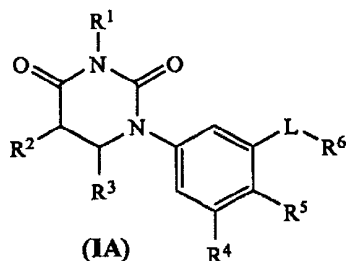
Compostos

Esta invenção é direcionada, e parte, a compostos que são derivados fenil-uracila que correspondem em estrutura à fórmula I:

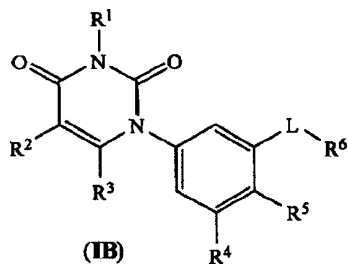


10 Nesses compostos, $\overset{*}{\text{---}}$ é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação carbono-carbono simples e ligação carbono-carbono dupla.

Em algumas modalidades, $\overset{*}{\text{---}}$ é uma ligação carbono-carbono simples. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a seguinte fórmula (isto é, fórmula IA):



15 Em algumas modalidades, $\overset{*}{\text{---}}$ é uma ligação carbono-carbono dupla. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a seguinte fórmula (isto é, fórmula IB):



B1. Substituinte R¹

R¹ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, e grupo protetor de nitrogênio.

Em algumas modalidades, R¹ é hidrogênio.

5 Em algumas modalidades, R¹ é metila.

Em algumas modalidades, R¹ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila.

Em algumas modalidades, R¹ é um grupo protetor de nitrogênio. Nessas modalidades, os compostos são úteis como intermediários para a preparação de compostos de fórmula I. Grupos protetores de nitrogênio adequados para preparar compostos de fórmula I são conhecidos pelos versados na técnica.

B2. Substituinte R²

R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, halo, hidróxi, metila, ciclopropila e ciclobutila.

15 Em algumas modalidades, R² é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R² é halo. Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de flúor e cloro. Em outras modalidades, R² é flúor. Em ainda outras modalidades, R² é cloro. Em ainda outra modalidade, R² é bromo. Em ainda tais modalidades, R² é iodo.

20 Em algumas modalidades, R² é hidróxi.

Em algumas modalidades, R² é metila.

Em algumas modalidades, R² é ciclopropila.

Em algumas modalidades, R² é ciclobutila.

Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, e halo. Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, flúor e cloro. Em outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, e flúor. Em ainda outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, e cloro. Em ainda outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, e bromo. Em ainda outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, e iodo.

Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, e halo. Em algumas tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, flúor e cloro. Em outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila e flúor. Em ainda outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, e cloro. Em ainda outras tais modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila e

bromo. Em ainda outras tais modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, hidróxi, e iodo.

Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo. Em algumas tais modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, flúor e cloro. Em outras tais modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e flúor. Em ainda outras tais modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e cloro. Em ainda outras tais modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e bromo. Em ainda outras tais modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e iodo.

10 B3. Substituinte R^3 —

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, halo, oxo e metila. Em algumas tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, flúor, oxo e metila. Em outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, cloro, oxo, e metila. Em ainda outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, bromo, oxo, e metila. Em ainda outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, bromo, oxo, e metila. Em ainda outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, iodo, oxo e metila.

Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, halo e oxo. Em algumas tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, flúor e oxo. Em outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, cloro e oxo. Em ainda outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, bromo e oxo. Em ainda outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, iodo e oxo.

25 Em ainda outras tais modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, e metila.

Em ainda outras tais modalidades, R^3 é hidrogênio.

Em ainda outras tais modalidades, R^3 é metila.

Em ainda outras tais modalidades, R^3 é oxo.

30 Em ainda outras tais modalidades, R^3 é halo. Em algumas tais modalidades, R^3 é flúor. Em outras tais modalidades, R^3 é cloro. Em ainda outras tais modalidades, R^3 é bromo. Em ainda tais modalidades, R^3 é iodo.

B4. Substituinte R^4

35 R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

(a) o amino, aminocarbonila, e aminosulfonila opcionalmente são substituído com:

(1) um ou dois substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, e alquilsulfonila, ou

(2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único, e

5 (b) a alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, e alquilsulfonila, opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidróxi, amino, alquilóxi, trimetilsilil, carbociclila, e heterociclila, em que:

o amino opcionalmente é substituído com:

10 (1) um ou dois substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, carbociclila, heterociclila, carbocicloalquila, e heterociclilaalquila, ou

(2) dois substituintes que, juntos com o amino nitrogênio, formam um anel única heterociclila, e

15 (c) o carbociclil e heterociclila opcionalmente são substituídos com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidróxi, amino, alquilóxi, trimetilsilil, carbociclila, e heterociclila,

em que:

20 O amino opcionalmente é substituído com:

(1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, carbociclila, heterociclila, carbociclilaalquila, e heterociclilaalquila, ou

25 (2) dois substituintes que, juntos com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

o amino, aminocarbonila, e aminosulfonila opcionalmente são substituído com:

30 (1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, e alquilsulfonila, ou

(2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único.

35 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

a carbociclila e heterociclila opcionalmente são substituídos com até três substituin-

tes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, halo, nitro, ciano, azido, hidróxi, alquilóxi, trimetilsilil, carbociclila, e heterociclila, em que:

o amino opcionalmente é substituído com:

5 (1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, carbociclila, heterociclila, carbociclilalquila, e heterociclilaalquila, ou

(2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único.

10 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

(a) o amino, aminocarbonila, e aminosulfonila opcionalmente é substituído com:

15 (1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, ou,

(2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único; e

(b) a alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila opcionalmente são substituídas com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, nitro, ciano, azido, hidróxi, amino, alquilóxi, carbociclila, e heterociclila, em que o amino opcionalmente é substituído com:

(1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, carbociclilalquila, e heterociclilaalquila, ou,

25 (2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel simples.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

30 o amino, aminocarbonila, e aminosulfonila opcionalmente são substituídos com:

(1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, ou

(2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel único.

35 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila, em que:

a alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonila, carbociclila, e heterociclila opcionalmente são substituídos com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, e heterociclila, em que:

5 o amino opcionalmente é substituído com:

(1) um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, carbociclila, heterociclila, carbocicilalquila, e heterocicilalquila, ou

10 (2) dois substituintes que, junto com o amino nitrogênio, formam um heterociclila de anel única.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

15 (a) O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila e alquilsulfonila,

(b) a alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 opcionalmente são substituídas com ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

20 (c) a carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, halo e amino, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, e alquilsulfonila.

25 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

30 (a) o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila e alquilsulfonila,

(b) a alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 opcionalmente são substituídas com ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

35 (c) a carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, halo e amino, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente

selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, e alquilsulfonila.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

(a) a alquila C_1-C_4 opcionalmente é substituída com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

(b) a carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, halo e alquilsulfonilamino.

10 – Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

(a) a alquila C_1-C_4 opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

15 (b) a carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, halo e alquilsulfonilamino.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

20 (a) a alquila C_1-C_4 opcionalmente é substituída com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

25 (b) a carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, halo e alquilsulfonilamino.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, terc-butila, carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

30 A carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, halo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de terc-butila, carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

35 A carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, halo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, haloalquila, carboxialquila, hidroalquila, alquiloxialquila, trimetilsililalquinila, alquilcar-

bocicilila, carbocicila, alquileterociclil, heterociclila, halocarbocicilila, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonila.

5 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, alquenila, alquinila, nitro, ciano, azido, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, amino, aminocarbonila, aminosulfonila, alquilsulfonila, carbocicilila e heterociclila.

10 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , carbocicilila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , carbocicilila C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

15 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , carbocicilila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , carbocicilila C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , amino, alquilsulfonila C_1-C_4 , fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

20 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , carbocicilila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , carbocicilila C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila C_1-C_4 , fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

25 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , carbocicilila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , carbocicilila C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

30 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, terc-butila, carbocicilila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, terc-butila, carbocicilila C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, terc-butila, fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

35 Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de terc-butila, carbocicilila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de terc-butila, carbocicilila C_6 , e heterociclila de 5-6

membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de terc-butila, fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em algumas tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila C_6 , e heterociclila de 5-6 membros. Em outras tais modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de fenila, e heteroaril de 5-6 membros.

Carbociclilas adequados para as modalidades acima incluem, por exemplo, ciclopropila e fenila.

Heterociclilas adequados para as modalidades acima incluem, por exemplo, furanila, tienila e piridinila.

Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquila, e alquilóxi.

Em algumas modalidades, R^4 é alquila.

Em algumas modalidades, R^4 é terc-butila.

B5. Substituinte R^5

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquila, alquênila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonilóxi, carbociclilasulfonilóxi, haloalquilsulfonilóxi, e halo.

Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e halo. Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e flúor. Em outras tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e flúor. Em ainda outras tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e cloro. Em ainda outras tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e bromo. Em ainda tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e iodo.

Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, metóxi, e halo. Em algumas tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, metóxi, e flúor. Em outras tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, metóxi, e cloro. Em ainda outras tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, metóxi, e bromo. Em ainda tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, metóxi e iodo.

Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi e alquilóxi. Em algumas tais modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, metóxi, e etóxi.

Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R^5 é hidróxi.

Em algumas modalidades, R^5 é alquilóxi.

Em algumas modalidades, R^5 é metóxi.

5 Em algumas modalidades, R^5 é etóxi.

B6. Substituinte L

L é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação, $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, alquilenoc₁₋₂, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, ciclopropil-1,2-eno, $C(H)_2N(R^L)$, $N(R^M)C(H)_a$, $C(O)CH_2$, e $CH_2C(O)$, em que

10 R^A , R^B , R^C , R^D , R^L , e R^M são discutidos abaixo.

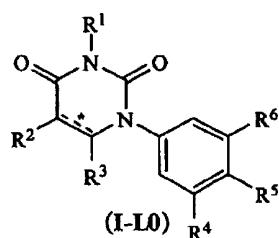
Em algumas modalidades, L é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação, $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, alquilenoc₁₋₂, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, ciclopropil-1,2-eno, $C(H)_2N(R^L)$, e $N(R^M)C(H)_2$.

15 Em algumas modalidades, L é selecionado a partir do grupo consistindo de $C(R^A)=C(R^B)$, etileno e ciclopropil-1,2-eno.

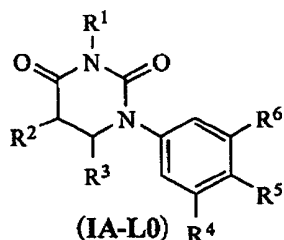
Em algumas modalidades, L é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação $C(R^A)=C(R^B)$, $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, alquilenoc₁₋₂, $C(H)_2O$, $OC(H)_2$, ciclopropil-1,2-eno, $C(H)_2N(R^L)$, e $N(R^M)C(H)_2$, $C(O)CH_2$, e $CH_2C(O)$.

20 Em algumas modalidades, L é selecionado a partir do grupo consistindo de $C\equiv C$, $C(O)N(R^C)$, $N(R^D)C(O)$, $OC(H)_2$, $C(H)_2N(R^L)$, e $N(R^M)C(H)_2$.

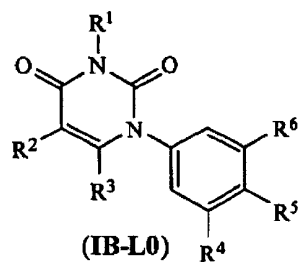
Em algumas modalidades, L é uma ligação. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem a estrutura de fórmula I-L0:



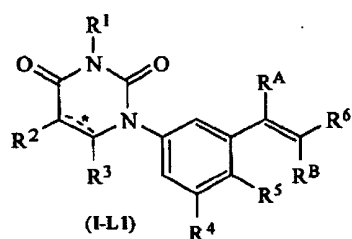
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem na estrutura da seguinte fórmula (isto é, fórmula IA-L0):



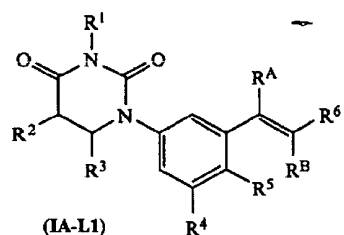
25 Em outras tais modalidades, os compostos correspondem na estrutura da seguinte fórmula (isto é, fórmula IB-L0):



Em algumas modalidades, L é $C(R^A)=C(R^B)$, em que R^A e R^B são como discutidos abaixo. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L1:

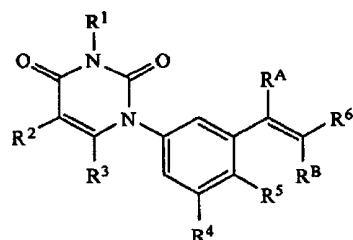


Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IA-L1:



5

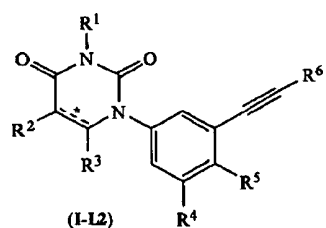
Em outras modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IB-L1:



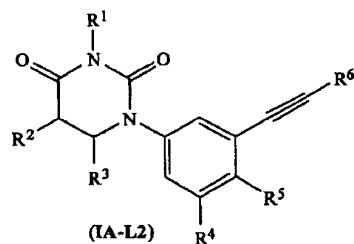
Tipicamente, os compostos de fórmula I-L1 são mais potentes se R^6 e o fenil-uranila são nos lados opostos da ligação dupla (isto é, na configuração trans em relação a ligação dupla).

Em algumas modalidades, L é $C\equiv C$. Nessas modalidades, os compostos de fórmula

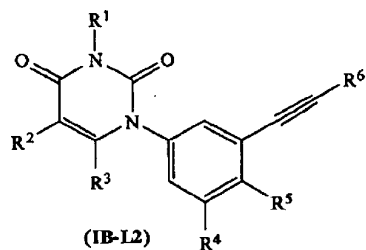
10 I correspondem a estrutura de fórmula I-L2:



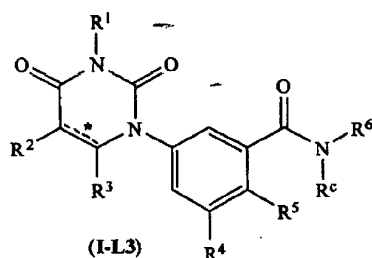
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a IA-L2:



Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura de fórmula IB-L2:

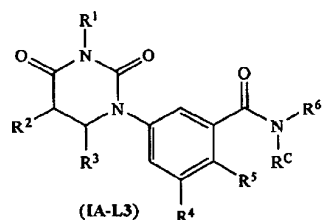


Em algumas modalidades, L é $C(O)N(R^C)$, em que R^C é como discutido abaixo. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L3:

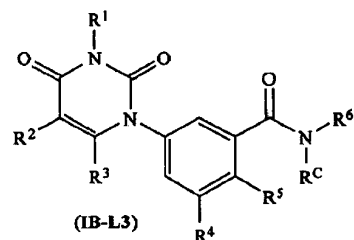


5

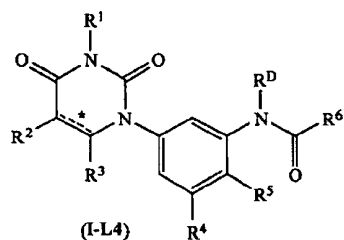
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IA-L3:



Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IB-L3:

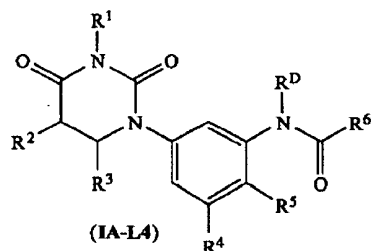


Em algumas modalidades, L é $N(R^D)C(O)$, em que R^D é como discutido abaixo. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L4:



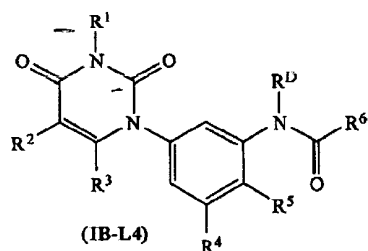
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IA-L4:



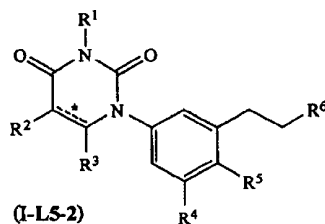
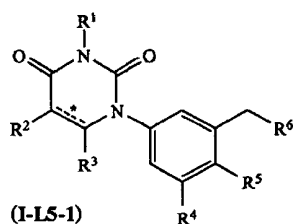
Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IB-L4:

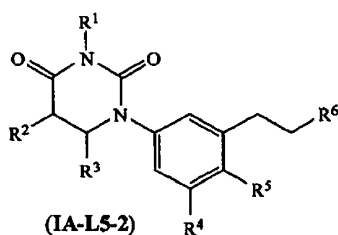
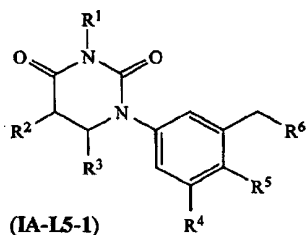


5

Em algumas modalidades, L é alquilenoc₁₋₂. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura de fórmula I-L5-1 (se L é metileno) ou I-L5-2 (se L é etileno):



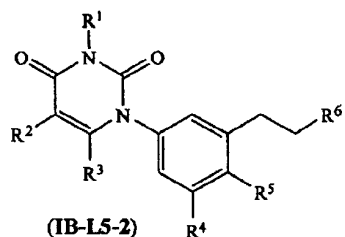
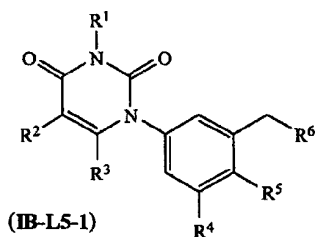
Em algumas tais modalidades, compostos correspondem em estrutura a fórmula IA-L5-1 (se L é metileno) ou IA-L5-2 (se L é etileno):



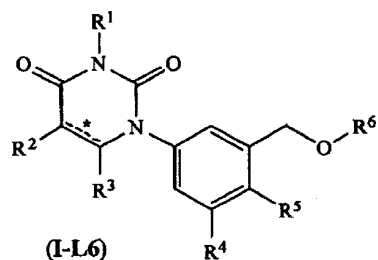
10

Em outras tais modalidades, os compostos corresponde, em estrutura a fórmula IB-

L5-1 (se L é metileno) ou IB-L5-2 (se L é etileno):

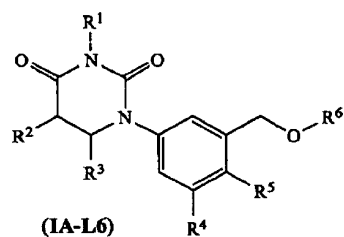


Em algumas modalidades, L é C(H₂)O. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L6:



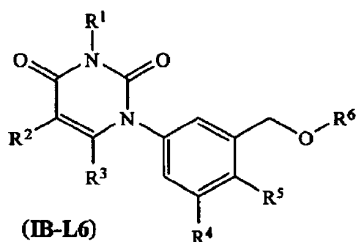
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

5 IA-L6:

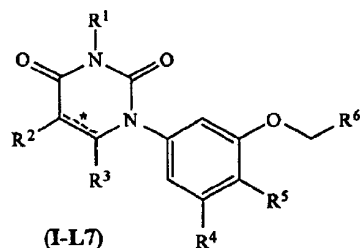


Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IB-L6:



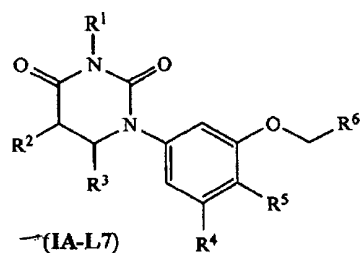
Em algumas modalidades, L é OC(H)₂. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L7:



10

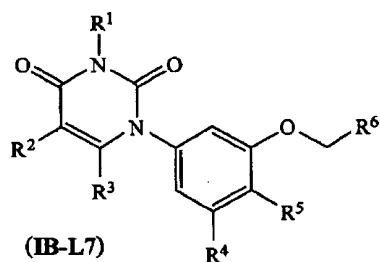
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IA-L7:

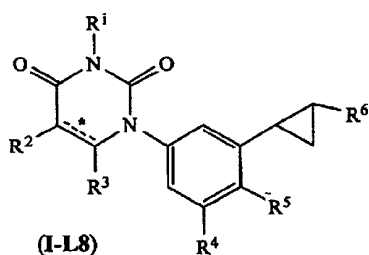


Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IB-L7:

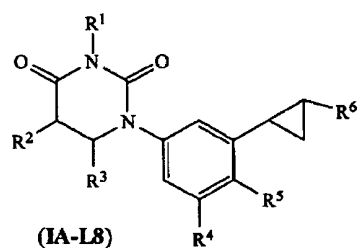


Em algumas modalidades, L é ciclopropil-1,2-eno. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L8:



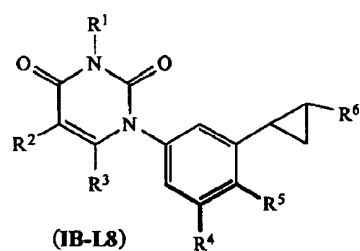
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IA-L8:



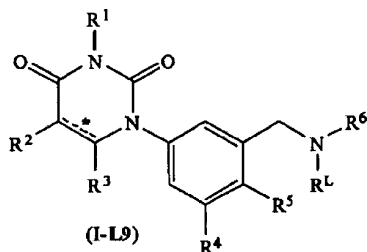
Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

IB-L8:

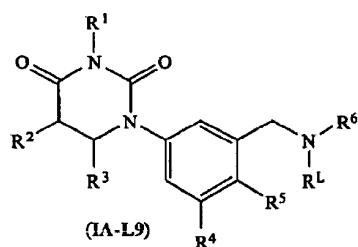


Em algumas modalidades, L é selecionado a partir do grupo consistindo de C=C, e-tileno, e ciclopropil-1,2-eno.

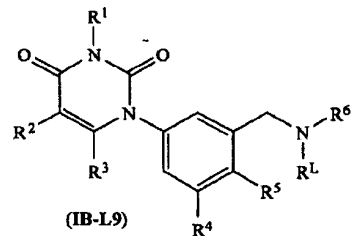
Em algumas modalidades, L é C(H)₂N(R^L). Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L9:



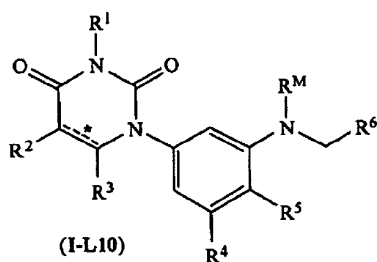
5 Em algumas modalidades, os compostos correspondem, em estrutura a fórmula IA-L9:



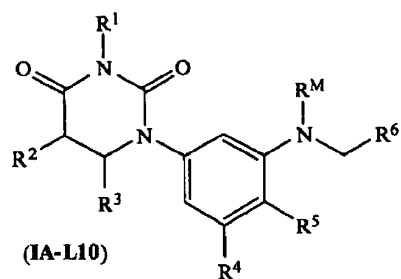
Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IB-L9:



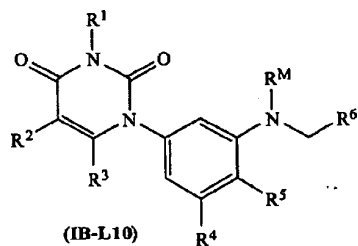
10 Em algumas modalidades, L é N(R^M)C(H)₂. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L10:



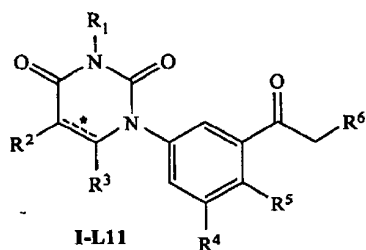
Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IA-L10:



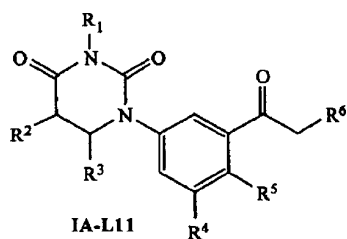
Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IB-L10:



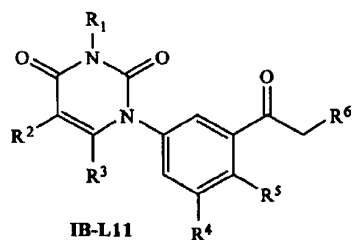
Em algumas modalidades, L é C(O)C(H)₂. Nessas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L11:



5 Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IA-L11:

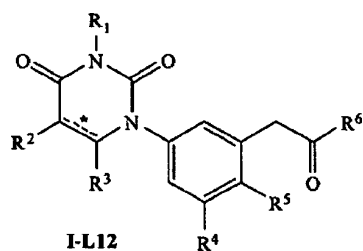


Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IB-L11:

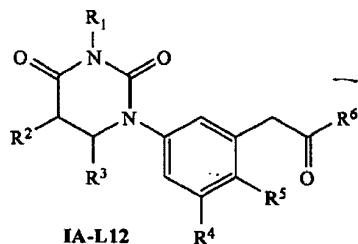


Em algumas modalidades, L é C(H)₂C(O). Nessas modalidades, os compostos de

fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L12:

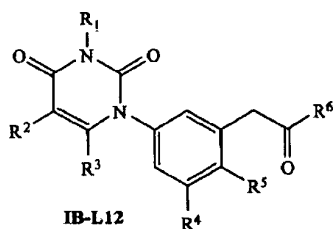


Em algumas tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula IA-L12:



Em outras tais modalidades, os compostos correspondem em estrutura a fórmula

5 **IB-L12:**



B7. Substituintes R^A e R^B

R^A e R^B são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquilaC₁-C₆, alquilóxiC₁-C₆, cicloalquilaC₃-C₈, e halo, em que:

10 a alquilaC₁-C₆ opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, e heterociclila;

Em algumas modalidades, R^A e R^B é hidrogênio, e o outro é selecionado a partir do grupo consistindo de alquilaC₁-C₆, alquilóxiC₁-C₆, cicloalquilaC₃-C₈, e halo, em que:

15 a alquilaC₁-C₆ opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, e heterociclila.

Em algumas modalidades, R^A e R^B são independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquilaC₁-C₆, alquilóxiC₁-C₆, cicloalquilaC₃-C₈, e halo.

20 Em algumas das modalidades acima, R^A é hidrogênio. Em outras das modalidades acima, R^B é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R^A e R^B é hidrogênio, e o outro é selecionado a partir do

grupo consistindo de hidrogênio, metila, metóxi e halo.

Em algumas modalidades, R^A é hidrogênio, e R^B é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e halo. Em algumas modalidades, R^B é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e flúor. Em outras tais modalidades, R^B é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e bromo. Em outras tais modalidades, R^B é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e iodo. Em ainda tais modalidades, R^B é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e flúor.

Em algumas modalidades, R^B é hidrogênio, e R^A é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e halo. Em algumas modalidades, R^A é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e flúor. Em outras tais modalidades, R^A é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e cloro. Em outras tais modalidades, R^A é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi e iodo. Em ainda tais modalidades, R^A é selecionado a partir do grupo consistindo de metila, metóxi, cloro e flúor.

Em algumas modalidades, R^A é hidrogênio, e R^B é hidrogênio.

15 B8. Substituinte R^C

R^C é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e alquila. Em algumas de tais modalidades, R^C é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila.

Em algumas modalidades, R^C é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R^C é alquila. Em algumas tais modalidades, R^C é metila.

20 B9. Substituinte R^D

R^D é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e alquila. Em algumas de tais modalidades, R^D é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila.

Em algumas modalidades, R^D é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R^D é alquila. Em algumas tais modalidades, R^D é metila.

25 B10. Substituinte R^L

R^L é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , e halo, em que:

A alquila C_1-C_6 opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcabonilóxi, alquilóxi, carbociclila e heterociclila.

Em algumas modalidades, R^L é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , e halo.

Em algumas modalidades, R^L é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , e halo, em que:

35 A alquila C_1-C_6 opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcabonilóxi, alquilóxi, carbociclila e heterociclila.

Em algumas modalidades, R^L é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , e halo.

Em algumas modalidades, R^L é halo. Em algumas tais modalidades, o halo é flúor. Em outras tais modalidades, o halo é cloro. Em ainda outras tais modalidades, o halo é bromo. Em ainda tais modalidades, o halo é iodo.

Em algumas das modalidades acima, R^L é hidrogênio.

Em algumas das modalidades acima, R^L é alquila C_1-C_6 .

Em algumas das modalidades acima, R^L é alquilóxi C_1-C_6 .

B11. Substituinte R^M

R^M é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 e halo, em que:

A alquila C_1-C_6 opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcabonilóxi, alquilóxi, carbociclila e heterociclila.

Em algumas modalidades, R^M é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 e halo.

Em algumas modalidades, R^M é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , e halo, em que:

A alquila C_1-C_6 opcionalmente é substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, hidróxi, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonila, alquilcabonilóxi, alquilóxi, carbociclila e heterociclila.

Em algumas modalidades, R^M é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , alquilóxi C_1-C_6 , e halo.

Em algumas modalidades, R^M é halo. Em algumas tais modalidades, o halo é flúor. Em outras tais modalidades, o halo é cloro. Em ainda outras tais modalidades, o halo é bromo. Em ainda tais modalidades, o halo é iodo.

Em algumas modalidades, R^M é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R^M é alquila C_1-C_6 .

Em algumas modalidades, R^M é alquilóxi C_1-C_6 .

B12. Substituinte R^6

R^6 é selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila C_5-C_6 , heterociclilaa de 5-6 membros, 2 anéis carbocilil fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados, em que cada substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K , em que R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K são como descrito abaixo. Em algumas tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E ,

R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^I , R^J e R^K . Em outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , e R^J . Em outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^F e R^J . Em outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^J . Em ainda outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com dois substituintes selecionados independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com dois substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com dois substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^J . Em ainda outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com dois substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^F e R^J . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com dois substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E , R^F e R^J . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^F e R^J . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados independentemente a par-

tir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E, R^F, R^I, R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^E, R^F e R^J . Em ainda tais modalidades, carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis carbociclila fusionados, e 2 anéis heterociclila fusionados são substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de R^F e R^J .

Em algumas modalidades, R^G é selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, em que cada substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em algumas tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 e heterociclila de 5-6 membros são não substituídos. Em outras tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 e heterociclila de 5-6 membros, são substituídos com um substituinte selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 e heterociclila de 5-6 membros são substituídos com dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 e heterociclila de 5-6 membros são substituídos com três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 e heterociclila de 5-6 membros são substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K .

Em algumas modalidades, R^G é carbociclila C_5-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em algumas tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 não é substituído. Em outras tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 é substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 é substituído com dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 é substituído com três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila C_5-C_6 é substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de $R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J$ e R^K .

Em algumas modalidades, R^G é heterociclila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo con-

sistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em algumas tais modalidades, a heterociclila de 5-6 membros não é substituído. Em outras tais modalidades, a heterociclila de 5-6 membros é substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a heterociclila de 5-6 membros é substituído com dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a heterociclila de 5-6 membros é substituído com três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a heterociclila de 5-6 membros é substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K .

Em algumas modalidades, R^G é selecionado do grupo consistindo de carbociclila de 2 anéis fusionados e heterociclila de 2 anéis fusionados, em que cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em algumas tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados e heterociclila de 2 anéis fusionados não são substituídos. Em outras tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados e heterociclila de 2 anéis fusionados são substituídas com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados e heterociclila de 2 anéis fusionados são substituídos com dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados e heterociclila de 2 anéis fusionados são substituídos com três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados e heterociclila de 2 anéis fusionados são substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K .

Em algumas modalidades, R^G é carbociclila de 2 anéis fusionados substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em algumas tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados não é substituído. Em outras tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é substituído com dois substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é substituído com três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é substituído com um, dois ou três substituintes independentemente sele-

cionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K .

Em algumas modalidades, R^6 é heterociclila de 2 anéis fusionados substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em algumas tais modalidades, a heterociclila de 2 anéis fusionados não é substituído. Em outras tais modalidades, a heterociclila de 2 anéis fusionados é substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outras tais modalidades, a heterociclila de 2 anéis fusionados é substituído com dois substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a heterociclila de 2 anéis fusionados é substituído com três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda tais modalidades, a heterociclila de 2 anéis fusionados é substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K .

Em algumas das modalidades acima, a carbociclila C_5 - C_6 opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo consistindo de ciclopentil, ciclopentenil, ciclopentadienil, cicloexil, cicloexenil, cicloexadienil, e fenil. Em algumas tais modalidades, a carbociclila C_5 - C_6 opcionalmente substituído é fenil.

Em algumas das modalidades acima, a carbociclila C_5 - C_6 opcionalmente substituído é carbociclila C_5 . Exemplos de carbociclila C_5 incluem ciclopentil, ciclopentenil, ciclopentadienil.

Em outras das modalidades acima, a carbociclila C_5 - C_6 opcionalmente substituída é carbociclila C_6 . Exemplos de carbociclila C_6 incluem cicloexil, cicloexenil, cicloexadienil e fenil.

Em algumas das modalidades acima, a heterociclila de 5-6 membros é selecionada a partir do grupo consistindo de furanila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, tiofenila (tiofuranila), diidritiofenila, tetraidrotiofenila, pirrolil, pirrolinil, pirrolidinil, oxazolil, diidrooxazolil, isoxazolil, diidroisoxazolil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolil, isotiazolil, tiazolinil, isotiazolil, tiazolinil, isotiazolinil, imidazolil, imidazolidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, oxatolanil, triazolil, oxadiazolil, furazanil, tetrzolil, oxatriazolil, dioxazolil, oxatiazolil, oxatiazolidinil, diidrooxadiazolil, dioxazolidinil, piranil, diidropiranil, tetrapiranil, piridinil, diidropiridinil, tetraidropiridinil, piperidinil, diazinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, diidropirazinil, tetraidropirazinil, piperazinil, triazinil, diidrotiazinil, tetraidrotiazinil, triazinanil, oxazinil, diidrooxazinil, morfolinil, oxatiazinil, diidrooxatiazinil, oxatiazinanil, oxadiazinil, diidrooxadiazinil, oxadiazinanil, tiopiranil, diidrotiopiranil e tetraidrotiopiranil.

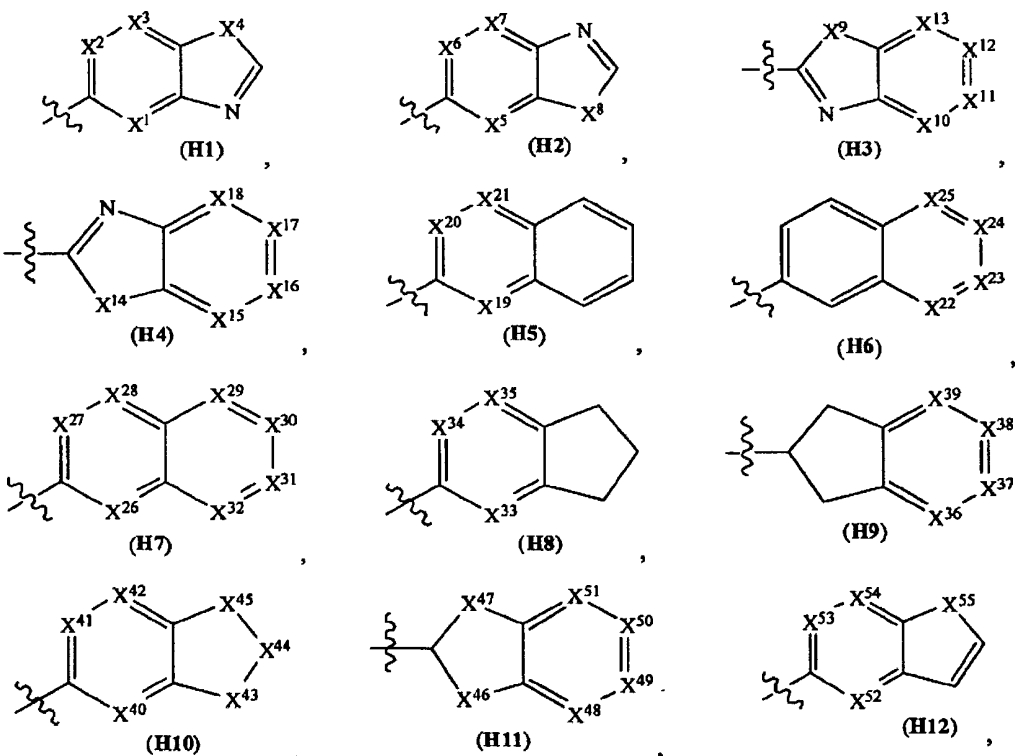
Em algumas das modalidades acima, a heterociclila de 5-6 membros é heterociclila de 5 membros. Exemplos de tal heterociclila de 5 membros incluem furanila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, tiofenila (tiofuranila), diidritiofenila, tetraidrotiofenila, pirrolil, pirrolinil, pirrolidinil, oxazolil, diidrooxazolil, isoxazolil, diidroisoxazolil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolil, iso-

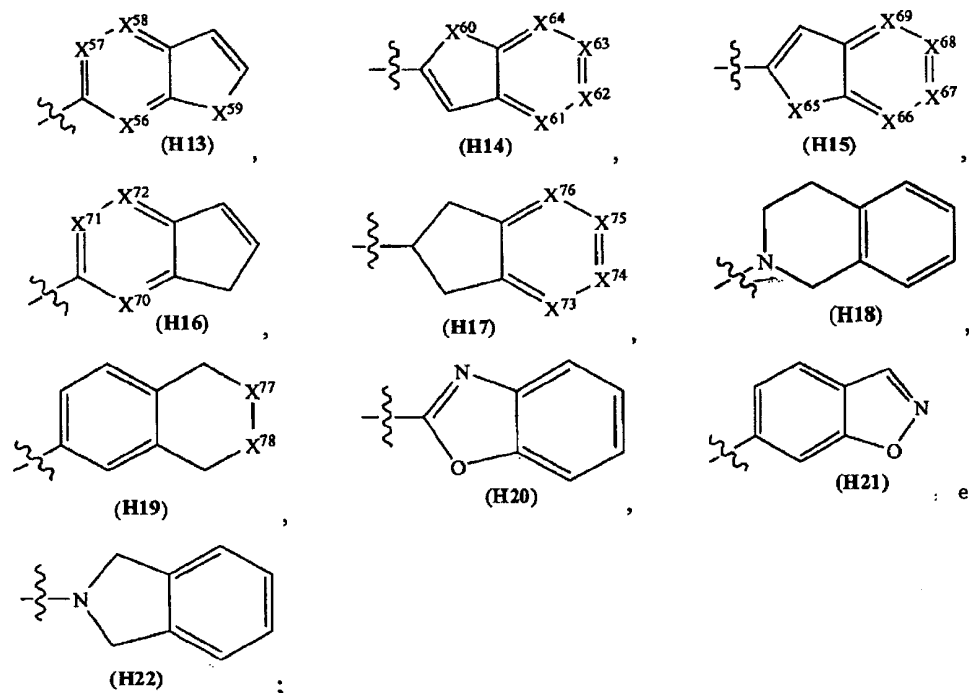
tiazolil, tiazolinil, isotiazolil, tiazolinil, isotiazolinil, imidazolil, imidazolidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, oxatiolanil, triazolil, oxadiazolil, furazanil, tetrazolil, oxatriazolil, dioxazolil, oxatiazolil, oxatiazolidinil, diidrooxadiazolil e dioxazolidinil.

Em algumas das modalidades acima, a heterociclila de 5-6 membros é heterociclila de 5 membros. Exemplos de tal heterociclila de 5 membros incluem piranil, diidropiranil, tetraidropiranil, piridinil, diidropiridinil, tetraidropiridinil, piperidinil, diazinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, diidropirazinil, tetraidropirazinil, piperazinil, triazinil, diidrotriazinil, tetraidrotriazinil, triazinanil, oxazinil, diidrooxazinil, morfolinil, oxatiazinil, diidrooxatiazinil, oxatiazinanil, oxadiazinil, diidrooxadiazinil, oxadiazinanil, tiopiranil, diidrotiopiranil e tetraidrotiopiranil.

Em algumas das modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados opcionalmente substituídos é selecionado a partir do grupo consistindo de naftalenil, diidronaftalenil, tetraidronaftalenil, hexaidronaftalenil, octaidronaftalenil, decaidronaftalenil, indenil, diidroindenil, hexaidroindenil, octaidroindenil, pentalenil, octaidropentalenil, e hexaidropentalenil. Em algumas tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo consistindo de natalenil e diidroindenil. Em algumas de tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é naftalenil. Em outras tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é diidroindenil. Em ainda tais modalidades, a carbociclila de 2 anéis fusionados é indenil.

Em algumas das modalidades acima, a heterociclila de 2 anéis fusionados é selecionada a partir do grupo consistindo de





X^1 , X^2 , e X^3 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

X^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O, e S;

5 X^5 , X^6 , e X^7 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

X^8 é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O, e S;

X^9 é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O, e S;

10 X^{10} , X^{11} , X^{12} , e X^{13} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

X^{14} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O, e S;

X^{15} , X^{16} , X^{17} , e X^{18} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

um ou mais de X^{19} , X^{20} e X^{21} é N, e o um(uns) remanescente(s) é/são C(H);

15 um ou mais de X^{22} , X^{23} , X^{24} e X^{25} é N, e o um(uns) remanescente(s) é/são C(H);

um ou mais de X^{26} , X^{27} e X^{28} é N, e o um(uns) remanescente(s) é/são C(H);

um ou mais de X^{29} , X^{30} , X^{31} e X^{32} é N, e o um(uns) remanescente(s) é/são C(H);

um ou mais de X^{33} , X^{34} e X^{35} é N, e o um(uns) remanescente(s) é/são C(H);

um ou mais de X^{36} , X^{37} , X^{38} e X^{39} é N, e o um(uns) remanescente(s) é/são C(H);

20 X^{40} , X^{41} e X^{42} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

um de X^{43} , X^{44} e X^{45} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O, S, e os dois remanescentes são C(H)₂;

um de X^{46} e X^{47} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O, S, e os dois remanescentes são $C(H)_2$;

X^{48} , X^{49} , X^{50} e X^{51} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

5 X^{52} , X^{53} e X^{54} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

X^{55} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O e S;

X^{56} , X^{57} e X^{58} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

10 X^{59} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O e S;

X^{60} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O e S;

X^{61} , X^{62} , X^{63} e X^{64} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

X^{65} é selecionado a partir do grupo consistindo de N(H), O e S;

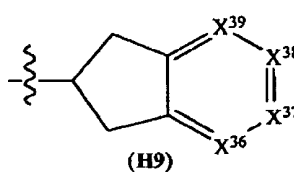
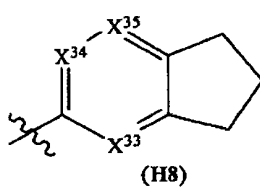
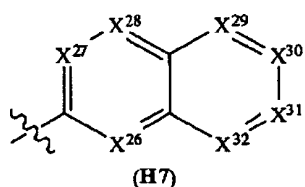
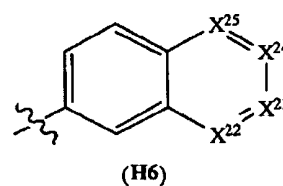
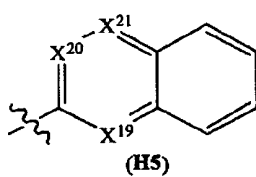
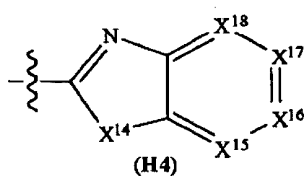
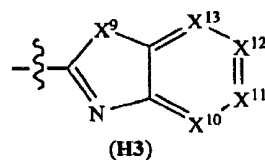
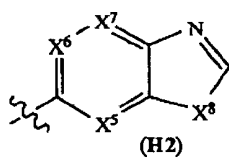
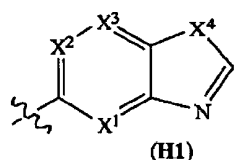
15 X^{66} , X^{67} , X^{68} e X^{69} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de N e C(H);

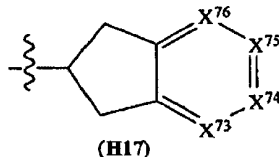
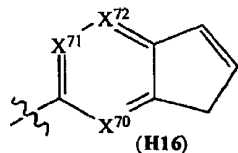
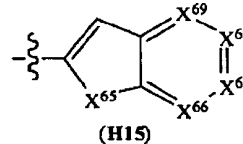
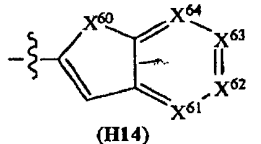
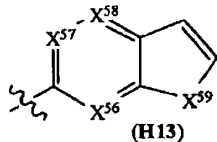
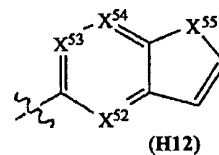
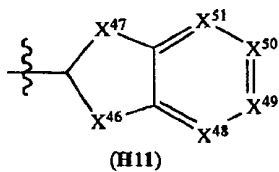
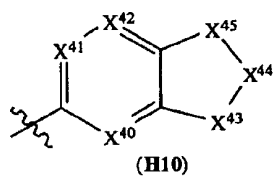
um ou mais X^{70} , X^{71} e X^{72} é N, o um/uns remanescente(s) é/são C(H);

um ou mais X^{73} , X^{74} , X^{75} e X^{76} é N, o um/uns remanescente(s) é/são C(H); e

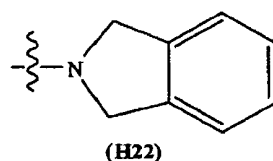
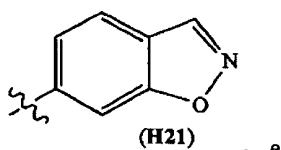
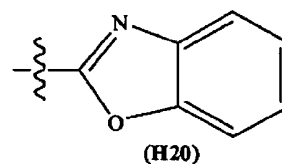
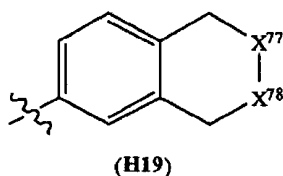
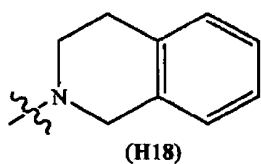
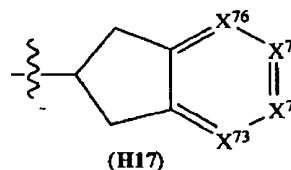
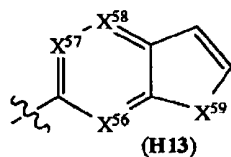
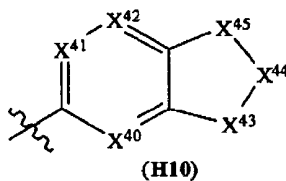
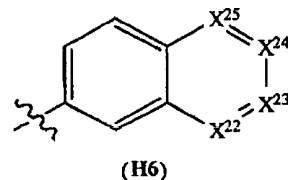
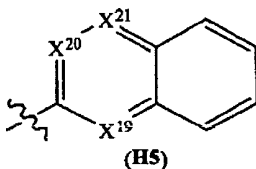
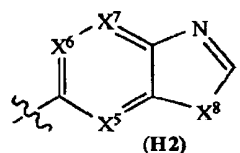
um de X^{77} e X^{78} é N(H), e o remanescente é $C(H)_2$.

20 Em algumas das modalidades acima, a heterociclila de 2 anéis fusionados é selecionado a partir do grupo consistindo de





Em algumas das modalidades acima, a heterociclita de 2 anéis fusionados opcionalmente substituídos é selecionado a partir do grupo consistindo de:



Em algumas das modalidades acima, X^1 , X^2 , e X^3 são C(H).

Em algumas das modalidades acima, X^5 , X^6 , e X^7 são C(H).

5 Em algumas das modalidades acima, X^{10} , X^{11} , X^{12} e X^{13} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, X^{15} , X^{16} , X^{17} e X^{18} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, um de X^{19} , X^{20} e X^{21} é N.

Em algumas das modalidades acima, um de X^{22} , X^{23} , X^{24} e X^{25} é N.

Em algumas das modalidades acima, um de X^{26} , X^{27} e X^{28} é N, e um de X^{29} , X^{30} , X^{31}

e X^{32} é N.

Em algumas das modalidades acima, X^{40} , X^{41} e X^{42} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, X^{48} , X^{49} , X^{50} e X^{51} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, X^{52} , X^{53} e X^{54} são C(H).

5 Em algumas das modalidades acima, X^{56} , X^{57} e X^{58} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, X^{61} , X^{62} , X^{63} e X^{64} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, X^{66} , X^{67} , X^{68} e X^{69} são C(H).

Em algumas das modalidades acima, um ou mais de X^{70} , X^{71} e X^{72} é N, e um/uns remanescente(s) é/são C(H).

10 Em algumas das modalidades acima, um ou mais de X^{73} , X^{74} , X^{75} e X^{76} é N, e um/uns remanescente(s) é/são C(H).

B13. Substituinte R^E

Cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, ciano, amino, imino, azido, e aldeído, em que o amino opcional-
15 mente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila.

Em alguma modalidade, cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, amino, imino, e aldeído, em que o amino opcionalmente é substituído com um ou dois independentemente selecionados alquila.

20 Em alguma modalidade, cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, amino, imino, e aldeído e alquilamino.

Em alguma modalidade, cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, flúor, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, amino, imino, e aldeído e alquilamino.

25 Em alguma modalidade, cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, ciano, amino, imino, e azido. Em algumas tais modalidades, cada R^E é halo. Em algumas tais modalidades, cada R^E é nitro. Em ainda outras tais modalidades, cada R^E é hidróxi. Em ainda outras tais modalidades, cada R^E é oxo. Em ainda outras tais modalidades, cada R^E é carbóxi. Em ainda tais modalidades, cada
30 R^E é ciano. Em ainda tais modalidades, cada R^E é amino. Em ainda tais modalidades, cada R^E é imino. Em ainda tais modalidades, cada R^E é azido.

Em algumas tais modalidades, cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, amino, e imino.

B14. Substituinte R^F

35 Cada R^F é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila, em que:

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes in-

dependentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

5 o amino, imino, aminosulfonila, aminocarbonila, carbociclila e heterociclila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila, alquilsulfonilamino, hidróxi, e alquilóxi, em que:

10 porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila. --

Em cada modalidade, cada R^F é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila alquenila, e alquinila, em que:

15 cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

20 o amino, imino, aminosulfonila, aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila, alquilsulfonilamino, em que:

porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, e alquinila.

25 Em algumas das modalidades acima, cada R^F é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila alquenila, e alquinila, em que tais substituintes não são substituídos.

Em algumas das modalidades acima, cada R^F é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila alquenila, e alquinila, em que: --

30 cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionado a partir do grupo consistindo carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

35 o amino, imino, aminosulfonila, aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonilamino, em que:

porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com alquila.

Em algumas modalidades, cada R^F é uma alquila independentemente selecionada

com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquilsulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

o amino, imino, aminosulfonila, aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquilsulfonil e alquilsulfonilamino, em que:

porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com alquila.

Em algumas modalidades, cada R^F é uma alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, amino, imino, e aminosulfonil, em que:

o amino, imino, e aminosulfonilaa opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquilsulfonil e alquilsulfonilamino.

porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com alquila.

Em algumas modalidades, cada R^F é uma alquila independentemente selecionada opcionalmente substituída com amino, em que o amino opcionalmente é substituído com alquilsulfonil.

Em algumas modalidades, cada R^F é uma alquila independentemente selecionada substituída com amino, em que o amino opcionalmente é substituído com alquilsulfonil. Em algumas tais modalidades, cada R^F é metilsulfonilaminometil.

Em algumas modalidades, cada R^F é independentemente selecionada a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, em que:

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionado a partir do grupo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquilsulfonil, alquiloxicarbonil, alqueniloxicarbonil, alquiniloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil.

Em algumas modalidades, cada R^F é alquila independentemente selecionada substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquilsulfonil, alquiloxicarbonil, alqueniloxicarbonil, alquiniloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil.

B15. Substituinte R^G

cada R^G é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila e heterociclila, em que:

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes in-

dependentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, em que:

5 o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila.

Em algumas das modalidades acima, cada R^G é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila e heterociclila, em que tais substituintes não são substituídos.

Em algumas modalidades, cada R^G é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila e heterociclila, em que:

15 cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, em que:

o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilsulfonila.

20 Em algumas das modalidades acima, a carbociclila é carbociclila C_3-C_6 .

Em algumas das modalidades acima, a heterociclila é um heterociclila de 5-6 membros.

B16. Substituinte R^H

25 cada R^H é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonilóxi, alquenilsulfonilóxi, e alquinilsulfonilóxi, em que:

30 cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alqueniloxicarbonila, alquiniloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila.

35 Em algumas das modalidades acima, cada R^H é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, alquilsulfonilóxi, alquenilsulfonilóxi, e alquinilsulfonilóxi, em que tais substituintes não são substituídos.

Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado a partir do

grupo consistindo de alquilóxi e alquilsulfonilóxi, em que:

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, em que:

o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilsulfonila.

Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilóxi e alquilsulfonilóxi, em que: -

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, ciano, e aminocarbonil, em que:

o amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilsulfonila.

Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilóxi e alquilsulfonilóxi, em que:

cada tal substituinte opcionalmente é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, ciano, e aminocarbonil.

Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado alquilóxi.

Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado alquilsulfonilóxi.

B17. Substituinte R^1

Cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, aminocarbonila, alquiloxicarbonila, carbociclicarbonil, e heterociclicarbonil, em que:

(a) a alquilcarbonila, alquenilcarbonila e alquinilcarbonila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquiloxicarbonil, alqueniloxicarbonil, alquiniloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonil, e

(b) a aminocarbonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquina,

alquiloalquila, carbocíclica, heterocíclica, alquilsulfonil, e alquilsulfonilalmino, em que:

A carbocíclica e heterocíclica opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, alquila, e oxo.

5 Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, aminocarbonila, alquiloxicarbonila, carbocíclicarbonil, e heterocíclicarbonil, em que tais substituintes não são substituídos.

10 Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquiloxicarbonila, carbocíclicarbonil, e heterocíclicarbonil, em que:

(a) a alquilcarbonila opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquiloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilóxi e aminocarbonil, e

15 (b) a aminocarbonila opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquiloalquila, alquilsulfonil, e alquilsulfonilalmino.

Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, e aminocarbonila, em que:

20 a aminocarbonila opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquiloalquila, alquilsulfonila, e alquilsulfonilalmino.

Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, e aminocarbonila, em que:

25 (a) o alquilcarbonil, alquenilcarbonil, e alquinilcarbonil opcionalmente são substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquiloxicarbonil, alqueniloxicarbonil, alquiniloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbocíclica, heterocíclica, ciano, e aminocarbonil, e

30 (b) o aminocarbonil opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquena, alquina e alquilsulfonilalmino.

Em algumas das modalidades acima, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, e aminocarbonila, em que tais substituintes não são substituídos.

35 Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila e aminocarbonila, em que:

(a) o alquilcarbonil opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino,

nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquiloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano e aminocarbonil, e

(b) o aminocarbonil opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilsulfonilamino.

5 Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila e aminocarbonila, em que:

(a) a alquilcarbonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonil, alquiloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, ciano e aminocarbonil, e

(b) o aminocarbonil opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilsulfonilamino.

15 Em algumas modalidades, cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila e aminocarbonila, em que:

a alquilcarbonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonil, alquiloxicarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano e aminocarbonil.

20 Em algumas modalidades, cada R^1 é alquilcarbonila independentemente selecionada.

Em algumas modalidades, cada R^1 é aminocarbonila independentemente selecionada.

B18. Substituinte R^J

25 Cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

30 (a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilalquila, heterocicilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquenila, alquinil, alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarboniloalquila, e alquilsulfonila, em que:

35 (1) a porção carbociclila da carbocicilalquila e a porção heterocicilada heterocicilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente

selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila, alquenila e alquinila de tais substituintes é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi e alquinilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi;

(c) as porções carbociclila e heterociclila de tais substituintes opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila.

Em algumas modalidades, cada R^j é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilalquila, heterocicilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquenila, alquinil, alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarboniloalquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbocicilalquila e a porção heterocicilila da heterocicilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila, alquenila e alquinila de tais substituintes é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

5 O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, alquilóxi, alquenilóxi e alquinilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi;

10 (c) as porções carbociclila e heterociclila de tais substituintes opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila; e

15 Em algumas das modalidades acima, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, e alquilsulfonilaminoimino, em que tais substituintes não são substituídos.

Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

25 (a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilalquila, heterocicilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloxicarbonilalquila, alquilcarbonilalquila, e alquilsulfonila, em que:

30 (1) a porção carbociclila da carbocicilalquila e a porção heterocicilada da heterocicilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila de tais substituintes é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi,

halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

5 a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi;

(c) as porções carbociclila e heterociclila de tais substituintes opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

10 o amino- opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes alquila independentemente selecionados.

Cada R^j é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilsulfonilamino e alquilsulfonilaminoimino, em que:

15 (a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilalquila, heterocicilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarbonilalquila, e alquilsulfonila, em que:

20 (1) a porção carbociclila da carbocicilalquila e a porção heterociclila da heterocicilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila de tais substituintes é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

30 O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi;

(c) as porções carbociclila e heterociclila de tais substituintes opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, e amino, em que:

35 o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes alquila independentemente selecionados.

Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

5 a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclialquila, heterociclialquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila, em que:

10 (1) a porção carbociclila da carbociclialquila e a porção heterociclilada da heterociclialquila opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

15 Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilsulfonilamino e alquilsulfonilaminoimino, em que:

a porção alquila do alquilsulfonilamino e alquilsulfonilaminoimino opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

25 Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino, heterocicilasulfonilamino, alquilsulfonilamino e alquilsulfonilaminoimino, em que:

30 as porções carbociclila e heterociclilada de tais substituintes são opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, e amino.

Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbocicilasulfonilamino e heterocicilasulfonilamino, em que:

35 as porções carbociclila e heterociclilada de tais substituintes são opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, e amino.

Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, e al-

quilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxi-
5 carbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbociclilalquila e a porção heterociclilada da heterociclilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

10 – (2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila, alquenila e alquinila de tais substituintes é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

20 Em algumas modalidades, cada R^j é um alquilsulfonilamino independentemente selecionado, em que:

(a) a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquilo-
25 xicarbonila, alquiloalquiloxicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbociclilalquila e a porção heterociclilada da heterociclilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

30 (2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila de tais substituintes é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente

mente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir de um alquilsulfonilamino, em que:

5 a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloialquiloxicarbonila, alquilcarboniloialquila, e alquilsulfonila, em que:

10 (1) a porção carbociclila da carbociclilalquila e a porção heterociclilada da heterociclilalquila opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

15 (2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila.

Em algumas modalidades, cada R^J é alquilsulfonilamino independentemente selecionado, em que:

20 a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloialquiloxicarbonila, alquilcarboniloialquila, e alquilsulfonila.

Em algumas modalidades, cada R^J é alquilsulfonilamino independentemente selecionado, em que:

25 a porção alquila do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

30 a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

Em algumas modalidades, cada R^J é um alquilsulfonilamino independentemente selecionado, em que:

35 a porção alquila do alquilsulfonilamino opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano.

Em algumas modalidades, cada R^J é um alquilsulfonilamino independentemente se-

leccionado. Em algumas tais modalidades, cada R^J é metilsulfonilamino.

Em algumas modalidades, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino independentemente selecionado, em que:

(a) a porção amino do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquilo-xicarbonila, alquiloalquilo-xicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbociclilalquila e a porção heterociclilada da heterociclilalquila opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila,

(b) a porção alquila do alquilsulfonilaminoimino é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquilo-xicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

Em algumas modalidades, cada R^J é alquilsulfonilaminoimino independentemente selecionado, em que:

a porção amino do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquilo-xicarbonila, alquiloalquilo-xicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbociclilalquila e a porção heterociclilada da heterociclilalquila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila.

Em algumas modalidades, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino independentemente selecionado, em que:

a porção amino do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente é substituída com um

substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilalquila, heterociclilalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquilo-xicarbonila, alquiloalquilo-xicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila.

5 Em algumas modalidades, cada R^J é alquilsulfonilaminoimino independentemente selecionado, em que:

a porção alquila do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquilo-xicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano, em que:

10 o amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

Em algumas modalidades, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino independentemente selecionado, em que:

15 a porção alquila do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquilo-xicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano.

Em algumas modalidades, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino independentemente selecionado. Em algumas modalidades, cada R^J é metilsulfonilaminoimino.

Em algumas modalidades, cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonilamino e alquilo-xicarbonilamino, em que:

25 a porção alquila de tais substituintes opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquilo-xicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, e ciano.

B19. Substituinte R^K

Cada R^K é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de aminosulfonila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila, em que:

30 (a) a alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila opcionalmente são substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonila, alquilo-xicarbonila, alquenilo-xicarbonila, alquinilo-xicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquenilcarbonilóxi, alquinilcarbonilóxi, alquilóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, em

35 que:

O amino, aminosulfonila, e aminocarbonila opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de al-

quila, alquenila, e alquinila; e

(b) a aminosulfonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenila e alquinila.

Em algumas das modalidades acima, cada R^k é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de aminosulfonila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, e alquinilsulfonila, em que tais substituintes não são substituídos.

Em algumas modalidades, cada R^k é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de aminosulfonila e alquilsulfonila, em que:

(a) a alquilsulfonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, hidróxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila, e

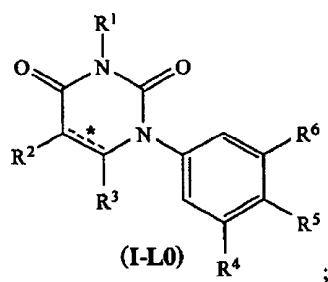
(b) a aminosulfonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes alquila independentemente selecionados.

Em algumas modalidades, cada R^k é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de aminosulfonila e alquilsulfonila.

Modalidades dos Compostos de Fórmula I.

Várias modalidades de substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K têm sido discutidas acima. Essas modalidades substituintes podem ser combinadas para formar várias modalidades dos compostos de fórmula I. Todas as modalidades dos compostos de fórmula I formadas por combinação dos substituintes das modalidades discutidas acima estão dentro do objetivo da invenção do Aplicante, e algumas modalidades ilustrativas dos compostos de fórmula I são providas abaixo.

Em algumas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L0:



 * é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação simples carbono-carbono e ligação dupla carbono-carbono;

R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo alquila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

(a) a alquila C_1-C_4 opcionalmente é substituída com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

(b) a carbociclila C_3-C_6 e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, halo, e alquilsulfonilamino;

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e halo;

R^6 é selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila C_5-C_6 , heterociclila de 5-6 membros, 2 anéis heterociclila fusionados, e 2 anéis carbociclila fusionados, em que cada substituinte é substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , R^I , R^J e R^K ;

cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, flúor, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, amino, imino, aldeído, e alquilamino;

cada R^F é uma alquila independentemente selecionada substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, amino, imino, e aminosulfonila, em que:

o amino, imino, e aminosulfonil opcionalmente são substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquilsulfonila e alquilsulfonilamino;

cada R^I é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila e aminocarbonila, em que:

a aminocarbonila opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquiloxialquila, e alquilsulfonilamino, em que:

cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclilaalquila, heterociclilaalquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquiloxialquiloxicarbonila, alquilcarboniloxialquila, e alquilsulfonila, em que:

(1) a porção carbociclila da carbociclilaalquila e a porção heterociclila da heterociclilaalquila opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila,

alquenila e alquinila,

(b) a porção alquinila, alquenila e alquinila de tais substituintes opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que:

a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi; e

cada R^k é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de aminosulfonila e alquilsulfonila, em que:

(a) a alquilsulfonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonila, alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila, ciano, e aminocarbonila; e

(b) a aminosulfonila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes alquila independentemente selecionados.

Em algumas modalidades, nos compostos de fórmula I:



é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação simples carbono-carbono e ligação dupla carbono-carbono;

R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo alquila C_1 - C_4 , carbociclila C_3 - C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

(a) a alquila C_1 - C_4 opcionalmente é substituída com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

(b) a carbociclila C_3 - C_6 e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, halo, e alquilsulfonilamino;

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e halo;

L é selecionado a partir do grupo consistindo de $C(R^A)=C(R^B)$, etileno, e ciclopropil-1,2-eno;

um de R^A e R^B é hidrogênio, e o outro é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, metóxi e halo;

R^6 é selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclila C_5 - C_6 , heterociclila de 5-6 membros, em que cada tal substituinte é substituído com um, dois ou três substituin-

tes independente selecionados a partir do grupo consistindo de R^E , R^F , e R^J ;

cada R^E é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, flúor, nitro, hidróxi, oxo, carbóxi, amino, imino, aldeído, e alquilamino;

5 cada R^F é uma alquila independentemente selecionada substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, amino, imino, e aminosulfonila, em que:

o amino, imino, e aminosulfonil opcionalmente são substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquilsulfonila e alquilsulfonilamino;

10 cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilcarbonila e aminocarbonila, em que:

a aminocarbonila opcionalmente é substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de alquila, alquiloalquila, e alquilsulfonilamino, e

15 cada R^J é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente é substituída com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de carbociclialquila, heterociclialquila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonilalquila, alquila, alquilcarbonila, alquiloalquila, alquiloalquiloalquila, alquilcarbonilalquila, e alquilsulfonila, em que:

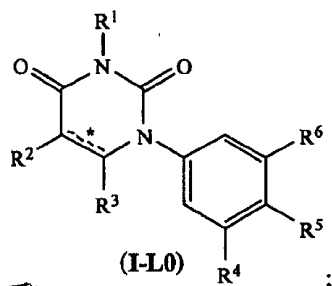
20 (1) a porção carbociclila da carbociclialquila e a porção heterociclila da heterociclialquila opcionalmente são substituídas com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, carbóxi, hidróxi, alquilóxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

25 (2) a porção amino da aminocarbonilalquila opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, alquenoalquila e alquenoalquila,

30 (b) a porção alquila, alquenoalquila e alquenoalquila de tais substituintes opcionalmente é substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de carbóxi, halo, oxo, amino, alquiloalquila, alquilcarbonilóxi, hidróxi, alquilóxi, carbociclila, heterociclila e ciano, em que:

O amino opcionalmente é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila e alquilóxi, em que a alquila opcionalmente é substituída com um ou mais hidróxi.

35 Em algumas modalidades, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura a fórmula I-L0:



é selecionado a partir do grupo consistindo de ligação simples carbono-carbono e ligação dupla carbono-carbono;

R¹ é hidrogênio;

R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;

5 R³ é hidrogênio;

R⁴ é terc-butila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, e halo;

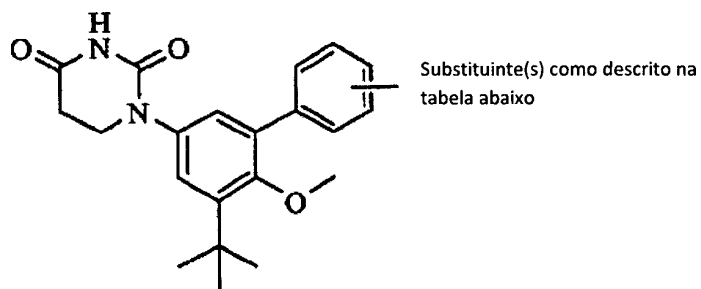
10 R⁶ é um carbocíclica de 2 anéis fusionados selecionado a partir do grupo consistindo de naftalenil, diidronaftalenil, tetraidronaftalenil, hexaidronaftalenil, octaidronaftalenil, decaidronaftalenil, indenil, diidroindenil, hexaidroindenil, octaidroindenil, pentalenil, octaidropentalenil, e hexaidropentalenil, em que cada substituinte é substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo de R^F, e R^J;

R^F é alquilsulfonilaminoalquila; e

R^J é alquilsulfonilamino.

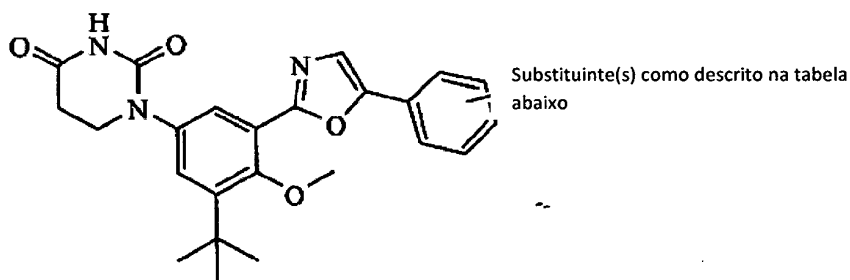
15 Exemplos dos compostos de fórmula I (e sais dos mesmos) são mostrados nas Tabelas 1 a 38 abaixo. A síntese dos exemplos abaixo provê instruções de preparação passo a passo para alguns desses compostos. Os compostos remanescentes foram preparados utilizando a discussão de método de preparação geral, síntese específica dos exemplos abaixo, e/ou discussão através deste pedido.

20 TABELA 1



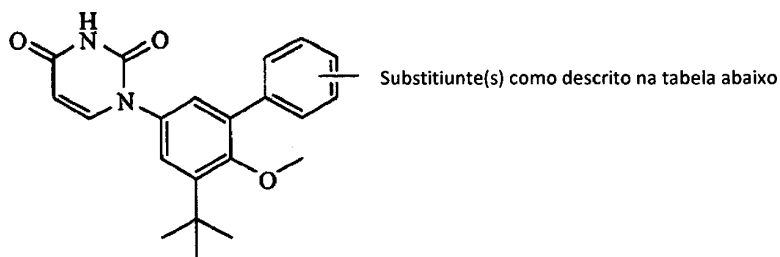
Composto	Substituinte(s)
IA-L0-1.1	-4-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-1.2	-4-C(CH ₃)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-1.3	-3-F e -4-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F
IA-L0-1.4	-3-F and -4-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-1.5	-3-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃ e -4-OCH ₃
IA-L0-1.6	-2-F e -3-F e -4-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-1.7	-3-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-1.8	-3-C(CH ₃)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 2



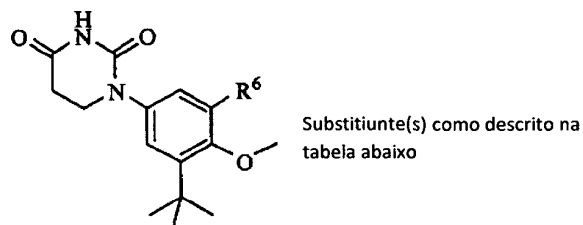
Compostos	Substituinte(s)
IA-L0-1.9	-3-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-1.10	-3-NO ₂
IA-L0-1.11	-4-NO ₂

TABELA 3



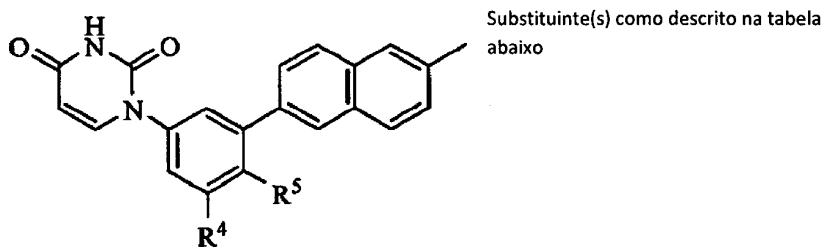
Composto	substituinte(s)
IB-L0-1.1	-4-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.2	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.3	-3-F e 4-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.4	-4-C(H) ₂ C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.5	-4-C(CH ₃)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.6	-3-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃ e -4-OCH ₃
IB-L0-1.7	-4-N(H)C(O)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.8	-4-C(O)N(H)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.9	-3-C(CH ₃)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-1.10	-3-C(H)=NN(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 4



Composto	R ⁶	
	Estrutural anel/anel	substituinte(s)
IA-L0-2.1	benzimidazol-2-yl	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.2	benzthiazol-2-yl	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.3	benzthiazol-2-yl	---
IA-L0-2.4	benzthiazol-2-yl	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.5	benzoxazol-2-yl	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.6	benzoxazol-2-yl	-6-NO ₂
IA-L0-2.7	benzoxazol-2-yl	-5-NO ₂
IA-L0-2.8	benzoxazol-2-yl	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.9	naphthalen-2-yl	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.10	benzimidazol-2-yl	-5-N[S(O) ₂ CH ₃] ₂

TABELA 5



composto	R ⁴	R ⁵	Substituinte(s)
IB-L0-2.1	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-H
IB-L0-2.2	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
IB-L0-2.3	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.8	-C(CH ₃) ₃	-H	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.14	-C(CH ₃) ₃	-Cl	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.23	-C(CH ₃) ₃	-OC(H) ₂ CH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.52	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ C(H) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

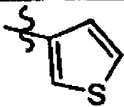
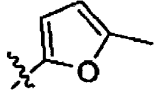
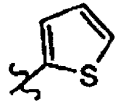
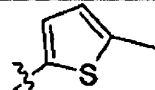
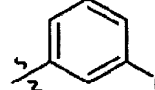
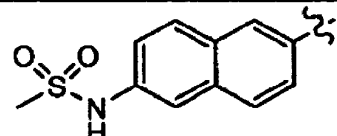
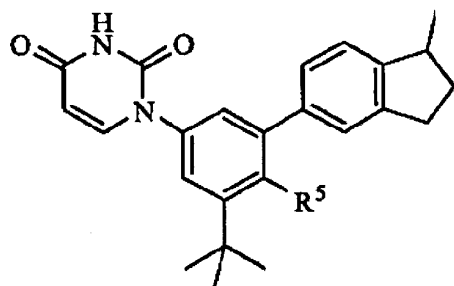
composto	R ⁴	R ⁵	Substituente(s)
IB-L0-2.53		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.54	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.56	-CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.57	-I	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.58		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.59	furan-2-yl	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.60	-C(F) ₂ CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.61		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.64	furan-3-yl	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.66	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.68	-S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.69	-Br	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.70	-C(CH ₃) ₂ C(O)OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.71	phenyl	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.72	-C(O)OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.73		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.74		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.75	-N(H)S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.76		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.77	-C(CH ₃) ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.78	-C≡CSi(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

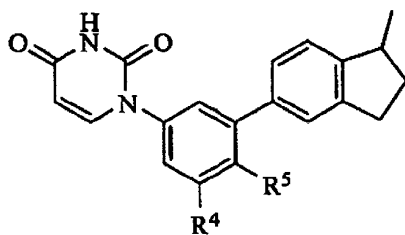
TABELA 6

Substituinte(s) como descrito na
tabela abaixo



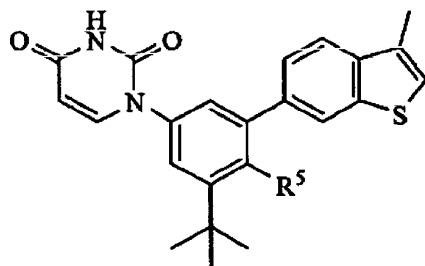
composto	R ⁵	Substituinte(s)
IB-L0-2.4	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.7	-H	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.9	-OCH ₃	(S) -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.10	-OCH ₃	(R) -F e -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.12	-OCH ₃	-F e -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.15	-OCH ₃	(R) -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.17	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.20	-OCH ₃	(S) -F e -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.22	-OCH ₃	(S) -C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.24	-OCH ₃	=NN(H)C(O)OCH ₃
IB-L0-2.25	-OCH ₃	-CH ₃ e -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.29	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.31	-OCH ₃	-N(H)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.34	-OCH ₃	-C(O)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.36	-OCH ₃	-OH
IB-L0-2.37	-OCH ₃	(R) -C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.44	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.50	-OCH ₃	=O

TABELA 7

Substituinte(s) como descrito na
tabela abaixo

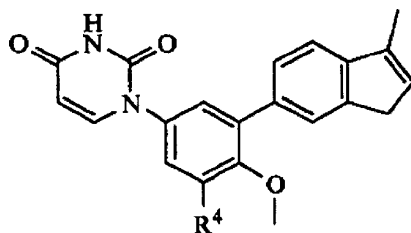
composto	R ⁴	R ⁵	Substituinte(s)
IB-L0-2.51		-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.55	Furan-2-il	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 8

Substituinte(s) como descrito na
tabela abaixo

composto	R ⁵	Substituinte(s)
IB-L0-2.11	-OCH ₃	C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.21	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.35	-Cl	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 9

Substituinte(s) como descrito
na tabela abaixo

composto	R ⁴	Substituinte(s)
IB-L0-2.13	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.16	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃

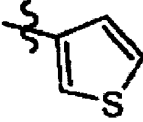
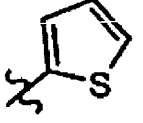
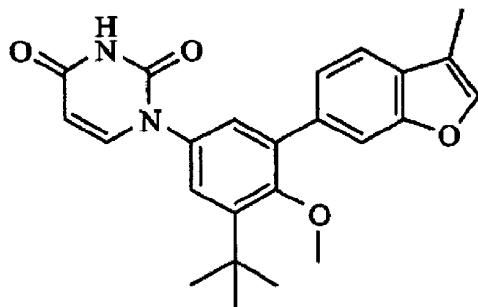
composto	R ⁴	Substituinte(s)
IB-L0-2.41	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.62		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.63		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.65	Furan-2-il	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.67	Furan-3-il	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 10

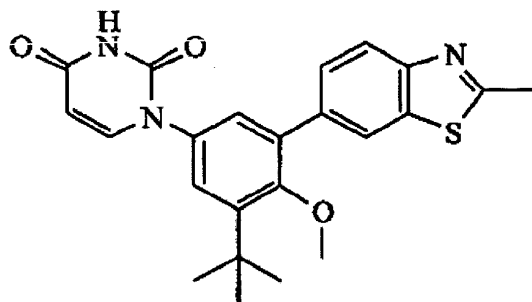
Substituinte(s) como descrito na tabela
abaixo



composto	Substituinte(s)
IB-L0-2.18	-C(H)₂N(H)S(O)₂CH₃
IB-L0-2.42	-CH₃

TABELA 11

Substituinte(s) como descrito na tabela
abaixo



composto	Substituinte(s)
IB-L0-2.27	-NH₂
IB-L0-2.28	-N(H)S(O)₂CH₃
IB-L0-2.33	-H
IB-L0-2.38	-Cl
IB-L0-2.39	-NH₂
IB-L0-2.46	-N(H)C(H)₂ C(H)₂CH₃

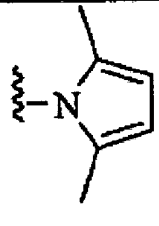
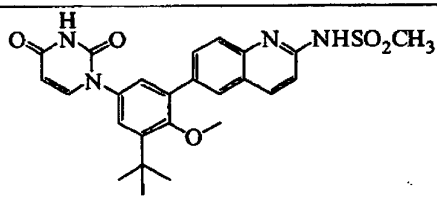
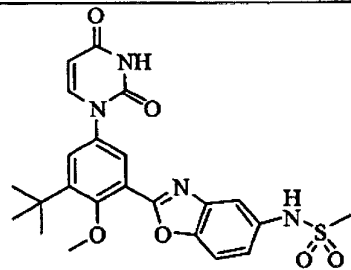
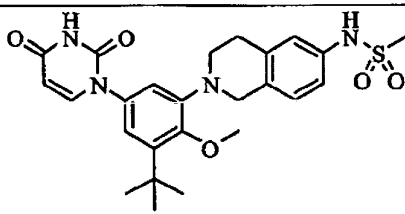
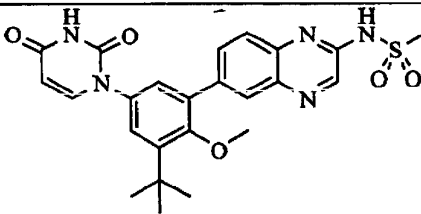
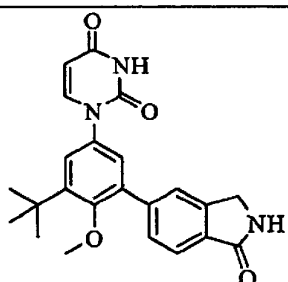
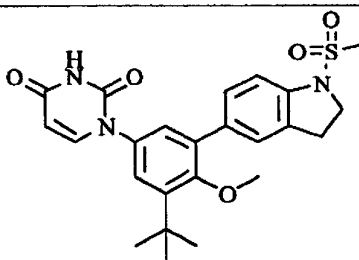
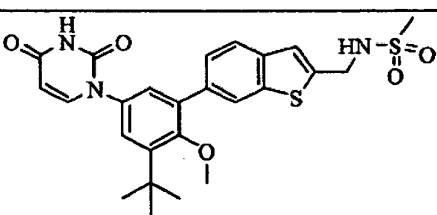
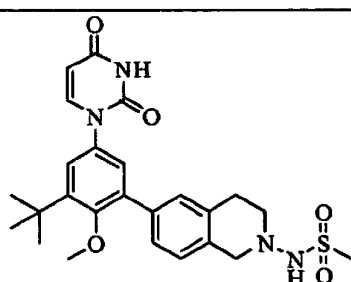
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	-N(H)C(O)CH ₃

TABELA 12

 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.5</p>	 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.6</p>
 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.19</p>	 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.26</p>
 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.30</p>	 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.32</p>
 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.40</p>	 <p style="text-align: center;">IB-L0-2.43</p>

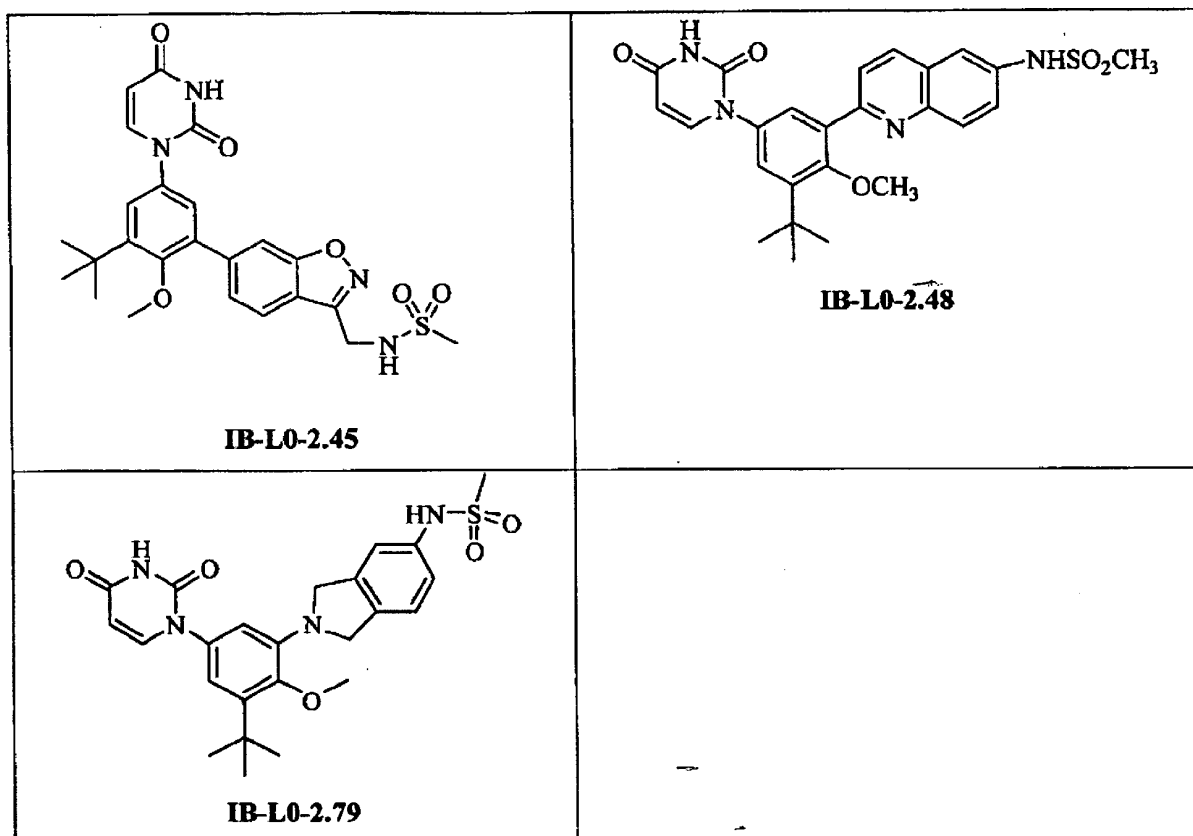
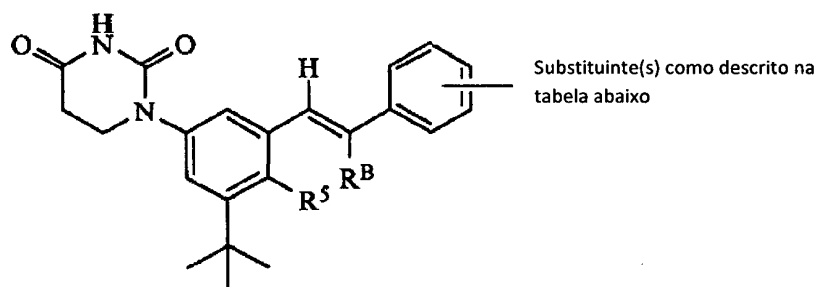


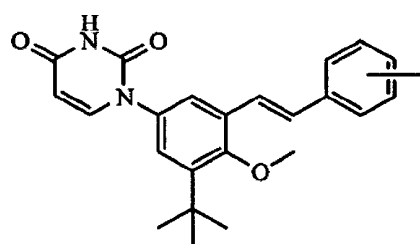
TABELA 13



composto	R ⁵	R ^B	Substituinte(s)
IA-L1-1.3	-OCH ₃	-Cl	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]
IA-L1-1.4	-OCH ₃	-F	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]
IA-L1-1.5	-OCH ₃	-F	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1.6	-OCH ₃	-CH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1.9	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1.10	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]
IA-L1-1.11	-OCH ₃	-H	-4-N[C(O)CH ₃]S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1.12	-OCH ₃	-H	-4-F [E]

composto	R ^S	R ^B	S Substituinte(s)
IA-L1-1.13	-OCH ₃	-H	-4-NH ₂ [E]
IA-L1-1.14	-OCH ₃	-H	-4-OCH ₃ [E]
IA-L1-1.16	-H	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1.17	-OCH ₃	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]
IA-L1-1.18	-OCH ₃	-H	--- [E]
IA-L1-1.20	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]
IA-L1-1.21	-OCH ₃	-F	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]:[E] (1:1)
IA-L1-1.22	-OCH ₃	-H	-4-NO ₂ [E]
IA-L1-1.23	-OCH ₃	-Cl	-4-NO ₂ [Z]
IA-L1-1.24	-OCH ₃	-CH ₃	-4-NO ₂ [E]
IA-L1-1.25	-H	-H	-4-NO ₂ [E]
IA-L1-1.26	-OCH ₃	-H	-3-F e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1.27	-OCH ₃	-H	-2-OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]

TABELA 14



Substituintes(s) como descrito na tabela abaixo

compostos	Substituintes(s)
IB-L1-1.1	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.4	-2-C(O)OH e 4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.5	-3-F e 4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.6	-2-C(O)H e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.7	-2-C(O)OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.8	-2-C(H)=N(OH) e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.9	-2-C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.10	-2-CH ₂ OH e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.11	-2-C(O)OC(H) ₂ CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.13	-2-C(H) ₂ OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.14	-2-C(O)N(CH ₃) ₂ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]

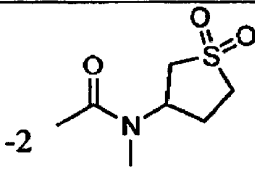
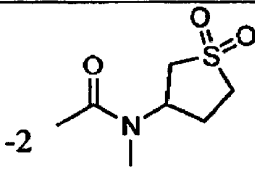
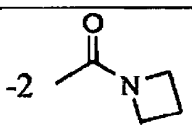
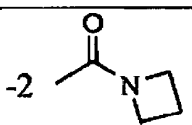
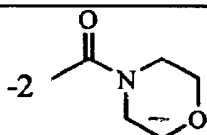
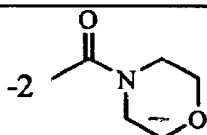
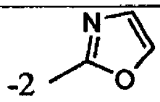
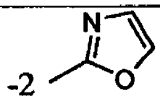
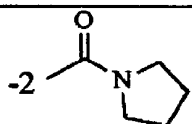
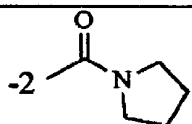


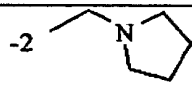
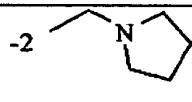
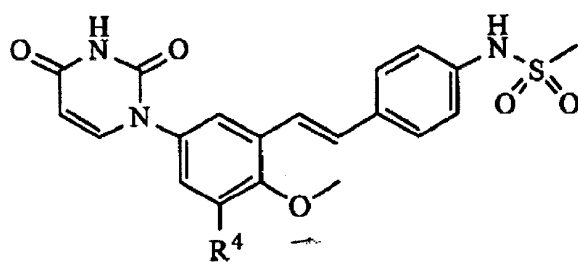
composto	Substituintes(s)
IB-L1-1.15	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F [E]
IB-L1-1.16	imidazol-2-il e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.17	-2-C(O)N(H)CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.18	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.19	-2-C(H)=NOCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.21	-2-C(O)NH ₂ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.22	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.23	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.24	-2-C(O)N(CH ₃)C(H) ₂ C(H) ₂ OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.25	-2-C(H) ₂ OC(H)(CH ₃) ₂ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.26	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.27	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.28	-2-NH ₂ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.29	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.31	-2-C(H) ₂ N(H)C(H) ₂ C(H) ₂ C(H)(CH ₃) e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.32	-2-N(H)C(O)OC(CH ₃) ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.33	 -2  e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.34	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]

TABELA 15



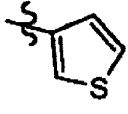
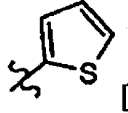
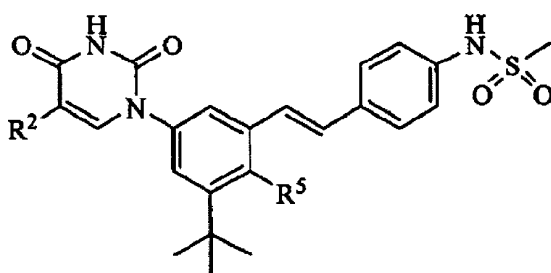
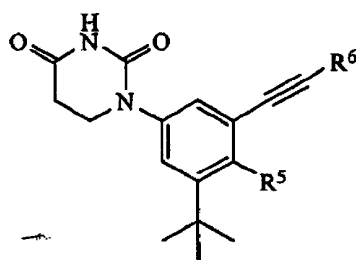
composto	R ⁴
IB-L1-1.45	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH [E]
IB-L1-1.46	Furan-2-il [E]
IB-L1-1.47	 [E]
IB-L1-1.48	 [E]
IB-L1-1.49	-S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.50	Furan-3-il [E]
IB-L1-1.51	-I [E]
IB-L1-1.52	-Br [E]
IB-L1-1.53	piridin-3-il [E]
IB-L1-1.55	piridin-4-il [E]

TABELA 16



composto	R ²	R ⁵
IB-L1-1.2	-F	-OCH ₃ [E]
IB-L1-1.12	-H	-Cl [E]
IB-L1-1.20	-Cl	-OCH ₃ [E]
IB-L1-1.30	-H	-OCH ₂ CH ₃ [E]

TABELA 17



composto	R ⁵	R ⁶	
		Estrutura anel/anel	Substituinte(s)
IA-L2-1.1	-H	fenil	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.2	-H	fenil	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.3	-H	fenil	-2-Cl e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.4	-OCH ₃	fenil	---
IA-L2-1.26	-OCH ₃	Piridin-3-il	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.7	-OCH ₃	fenil	-3-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.8	-OCH ₃	fenil	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.9	-OCH ₃	fenil	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.10	-OCH ₃	fenil	-3-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.11	-OCH ₃	fenil	2-C(H) ₂ C(H) ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.12	-OCH ₃	fenil	-2-F e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.13	-OCH ₃	fenil	-3-F e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.14	-OCH ₃	fenil	-2-Cl e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.15	-OCH ₃	fenil	-3-Cl e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.16	-OCH ₃	fenil	-2-OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.17	-OCH ₃	fenil	-3-OCF ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.18	-OCH ₃	fenil	-2-CF ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.19	-OCH ₃	fenil	-3-CF ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.20	-OCH ₃	fenil	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F
IA-L2-1.21	-OCH ₃	fenil	-2-Cl e -3-F e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.22	-OCH ₃	fenil	-2-CF ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F
IA-L2-1.24	-OCH ₃	Piridin-2-il	-3-CH ₃ e -5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.25	-OCH ₃	Piridin-2-il	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.26	-OCH ₃	Piridin-3-il	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [C(F) ₃ C(O)OH Sal]

TABELA 18

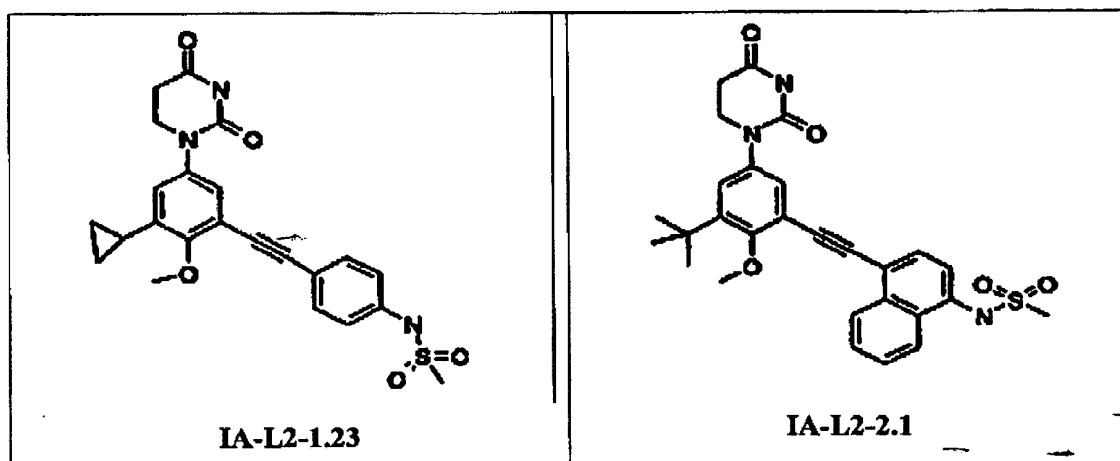
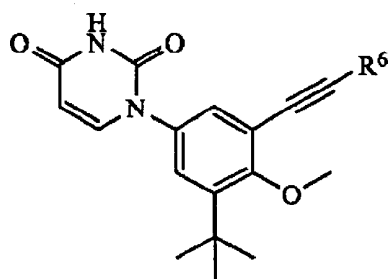


TABELA 19



composto	R ⁶	
	Estrutura anel/anel	Substituinte(s)
IB-L2-1.1	fenil	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.2	fenil	-2-Cl e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.3	fenil	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F
IB-L2-1.4	fenil	-3-F e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F
IB-L2-1.5	fenil	-2-CF ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ e -5-F
IB-L2-1.6	fenil	-2-OH e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.7	fenil	-2-C(O)OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.8	Piridin-2-il	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.9	Piridin-2-il	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.10	fenil	-2-C(CH ₃) ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.11	fenil	e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.12	fenil	-2-N(H)C(O)CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 20

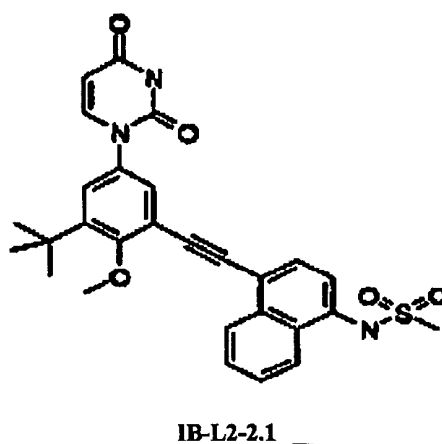
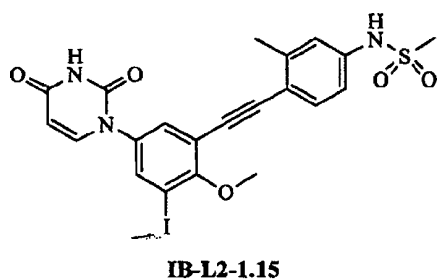
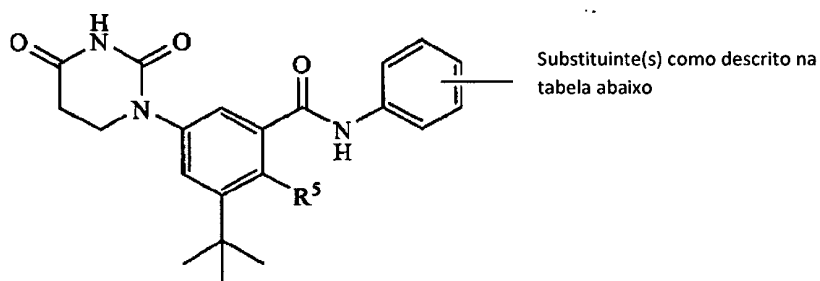
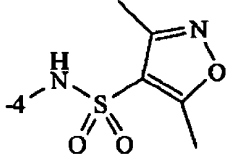
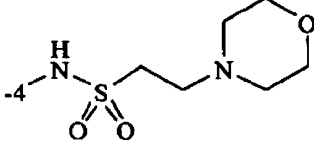
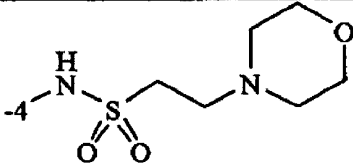
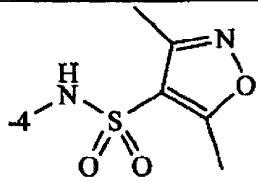
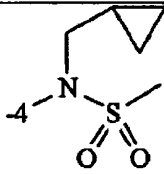


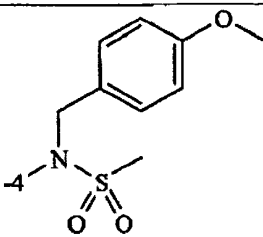
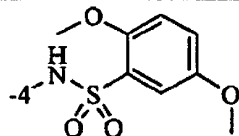
TABELA 21



composto	R ⁵	Substituinte(s)
IA-L3-1.3	-OH	---
IA-L3-1.4	-OH	-4-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.5	-OH	-3-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.6	-OH	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.7	-OH	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
IA-L3-1.8	-OH	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃
IA-L3-1.9	-OH	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₂ CF ₃
IA-L3-1.10	-OH	-4-N(H)S(O) ₂ fenil
IA-L3-1.11	-OH	-3-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.12	-OH	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₂ fenil

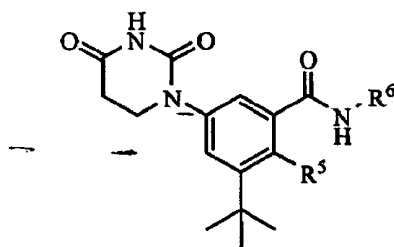
composto	R ⁵	Substituínte(s)
IA-L3-1.13	-OH	
IA-L3-1.14	-OH	
IA-L3-1.15	-OH	-4-C(H) ₂ C(O)OH
IA-L3-1.16	-OH	-4-C(H) ₂ S(O) ₂ N(H)CH ₃
IA-L3-1.17	-OH	-4-OC(H) ₂ C≡N
IA-L3-1.18	-OH	-4-OC(H) ₂ C(O)NH ₂
IA-L3-1.19	-OH	-4-OS(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.20	-OH	-2-S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.21	-OH	-4-S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.22	-OH	-2-S(O) ₂ NH ₂
IA-L3-1.24	-OCH ₃	---
IA-L3-1.28	-OCH ₃	-2-C(H) ₂ CH ₃
IA-L3-1.30	-OCH ₃	-4-C(H) ₂ C(O)OH
IA-L3-1.31	-OCH ₃	-4-C(H) ₂ S(O) ₂ N(H)CH ₃
IA-L3-1.32	-OCH ₃	-4-CF ₃
IA-L3-1.33	-OCH ₃	-4-OH
IA-L3-1.34	-OCH ₃	-2-OCH ₃
IA-L3-1.35	-OCH ₃	-3-OCH ₃
IA-L3-1.36	-OCH ₃	-4-OCH ₃
IA-L3-1.37	-OCH ₃	-2-OC(H) ₂ CH ₃
IA-L3-1.38	-OCH ₃	-4-OC(H) ₂ C≡N
IA-L3-1.39	-OCH ₃	-4-OC(H) ₂ C(O)NH ₂
IA-L3-1.40	-OCH ₃	-4-OCF ₃
IA-L3-1.41	-OCH ₃	-4-OS(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.42	-OCH ₃	-4-C(O)CH ₃
IA-L3-1.43	-OCH ₃	-4-C(O)C(H) ₂ C(O)OC(H) ₂ CH ₃
IA-L3-1.44	-OCH ₃	-3-C(O)NH ₂

composto	R ⁵	Substituente(s)
IA-L3-1.45	-OCH ₃	-4-F
IA-L3-1.46	-OCH ₃	-4-Cl
IA-L3-1.47	-OCH ₃	-4-N(H)C(O)CH ₃
IA-L3-1.48	-OCH ₃	-4-N(H)C(O)C(H) ₂ OC(O)CH ₃
IA-L3-1.49	-OCH ₃	-4-N(H)C(O)OCH ₃
IA-L3-1.50	-OCH ₃	-4-N(H)C(O)OC(CH ₃) ₃
IA-L3-1.51	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.52	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ CH(CH ₃) ₂
IA-L3-1.53	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ C(H) ₂ OH
IA-L3-1.54	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ C(H) ₂ OCH ₃
IA-L3-1.55	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ CF ₃
IA-L3-1.56	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ C(H) ₂ N[C(H) ₂ C(H) ₂ OH] ₂
IA-L3-1.57	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ fenil
IA-L3-1.58	-OCH ₃	
IA-L3-1.59	-OCH ₃	
IA-L3-1.60	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ fenil
IA-L3-1.62	-OCH ₃	-4-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.63	-OCH ₃	-4-N[C(H) ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.64	-OCH ₃	-4-N[C(H) ₂ OC(O)CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.65	-OCH ₃	-4-N[C(H) ₂ OC(O)C(CH ₃) ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.66	-OCH ₃	

composto	R ⁵	Substituente(s)
IA-L3-1.67	-OCH ₃	
IA-L3-1.69	-OCH ₃	-4-N[C(O)CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.70	-OCH ₃	-4-N[C(O)C(H) ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.71	-OCH ₃	-4-N[C(O)C(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.72	-OCH ₃	-4-N[C(O)C(H)(CH ₃) ₂]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.73	-OCH ₃	-4-N[C(O)OCH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.74	-OCH ₃	-4-N[C(O)OC(H) ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.76	-OCH ₃	-4-N[C(O)OC(H) ₂ C(H)(CH ₃) ₂]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.77	-OCH ₃	-4-N[C(O)OC(H) ₂ C(H) ₂ OCH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.78	-OCH ₃	-4-S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.79	-OCH ₃	-2-S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.80	-OCH ₃	-2-S(O) ₂ NH ₂
IA-L3-1.81	-OCH ₃	-2-CH ₃ e 3-OH
IA-L3-1.82	-OCH ₃	-2-CH ₃ e -4-F
IA-L3-1.83	-OCH ₃	-2-CH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.84	-OCH ₃	-2-CF ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.85	-OCH ₃	-2-OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.86	-OCH ₃	-2-OCH ₃ e -5-N(H)C(O)CH ₃
IA-L3-1.87	-OCH ₃	-3-NO ₂ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.105	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.107	-OCH ₃	-4-N(H) ₂ [Cl ⁻]
IA-L3-1.108	-OCH ₃	-4-N[C(H) ₂ C(H)=C(H) ₂]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.119	-OH	-2-OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.120	-OCH ₃	-3-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.121	-OCH ₃	
IA-L3-1.122	-OCH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ C(H) ₂ C(H) ₂ OH

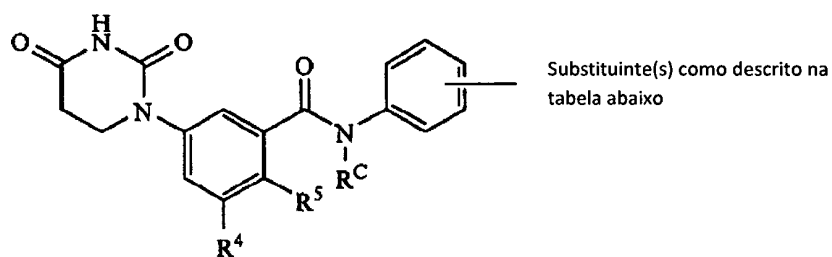
composto	R ⁵	Substituintes(s)
IA-L3-1.123	-OCH ₃	-4-N[C(H) ₂ OC(O)C(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃

TABELA 22



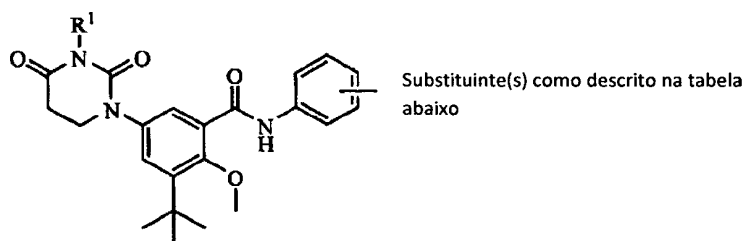
composto	R ⁵	R ⁶	
		Estrutura anel/anel	Substituintes(s)
IA-L3-1.89	-OH	Tiofen-2-il	-3-S(O) ₂ NH ₂ e -4-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.90	-OCH ₃	Tiofen-2-il	-3-S(O) ₂ NH ₂ e -4-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.91	-OH	Tiofen-2-il	-4-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.94	-OCH ₃	Tiofen-2-il	-4-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.95	-OH	Tiofen-2-il	-4-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.96	-OCH ₃	Tiofen-2-il	-4-C(H) ₂ N[C(O)OC(CH ₃) ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.97	-OCH ₃	Tiofen-2-il	4-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.98	-OH	Tiofen-2-il	-4-C(H) ₂ N[C(O)OC(CH ₃) ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.99	-OCH ₃	Piridin-3-il	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.100	-OCH ₃	Piridin-3-il	-6-N(H) ₂ [Cl ⁻]
IA-L3-1.101	-OCH ₃	Piridin-2-il	-5-N[S(O) ₂ CH ₃] ₂
IA-L3-1.102	-OCH ₃	Piridin-2-il	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.103	-OCH ₃	cicloexil	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.104	-OH	Tiazol-2-il	

TABELA 23



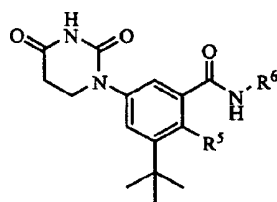
composto	R ⁴	R ⁵	R ^C	Substituinte(s)
IA-L3-1.1	-C(CH ₃) ₃	-OH	-CH ₃	----
IA-L3-1.2	-C(CH ₃) ₃	-OH	-CH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.27	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.111	-C(H)(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.112	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.113	-CH ₂ CH ₃	-OH	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.114	-H	-OH	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 24



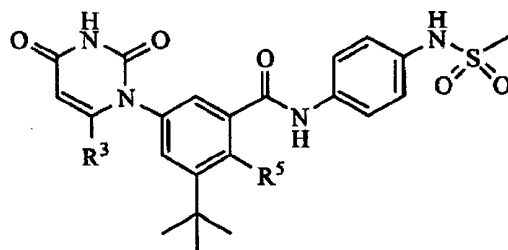
Compostos	R ¹	Substituinte(s)
IA-L3-1.88	-C(H) ₂ OC(O)C(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃	-4-N[C(H) ₂ OC(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.25	-CH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.26	-CH ₃	-4-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.115	-C(H) ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₃	-4-N[C(H) ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.116	-C(H) ₂ OC(O)C(CH ₃) ₃	-4-N[C(H) ₂ OC(O)C(CH ₃) ₃]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.117		-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.118	-CH ₂ C=CH ₂	-4-N[C(H) ₂ C=CH ₂]S(O) ₂ CH ₃

TABELA 25



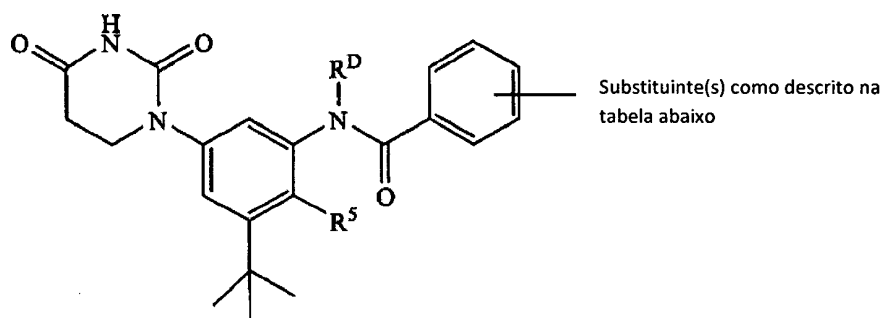
composto	R ⁵	R ⁶
IA-L3-2.1	-OH	
IA-L3-2.2	-OCH ₃	
IA-L3-2.3	-OCH ₃	
IA-L3-2.4	-OCH ₃	
IA-L3-2.5	-OH	

TABELA 26



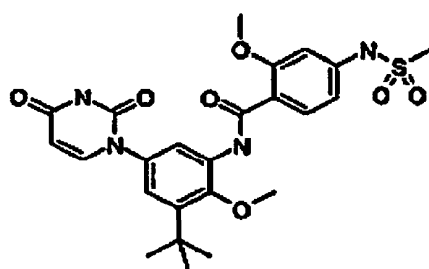
composto	R ³	R ⁵
IB-L3-1.1	-H	-OCH ₃
IB-L3-1.2	-H	-OH
IB-L3-1.3	-CH ₃	-OCH ₃
IB-L3-1.4	-CH ₃	-OH

TABELA 27



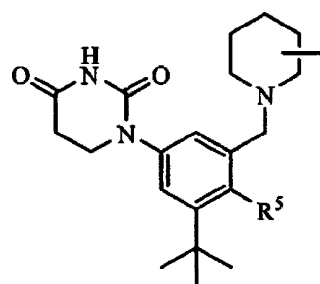
composto	R ⁵	R ^D	Substituinte(s)
IA-L4-1.1	-H	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.2	-OH	-H	---
IA-L4-1.3	-OH	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.4	-OH	-H	-4-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.5	-OH	-H	-4-NO ₂
IA-L4-1.6	-OH	-H	-4-NH ₂
IA-L4-1.7	-OCH ₃	-CH ₃	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.8	-OCH ₃	-H	---
IA-L4-1.9	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.10	-OCH ₃	-H	-4-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.11	-OCH ₃	-H	-2-OCH ₃ e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L4-1.12	-OCH ₃	-H	-2-Cl e -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 28



IB-L4-1.1

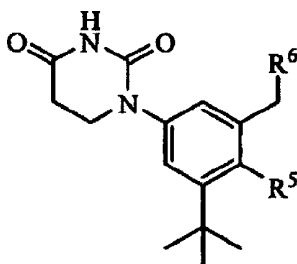
TABELA 29



Substituinte(s) como descrito na tabela abaixo

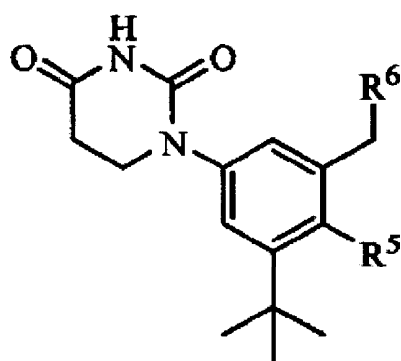
composto	R ⁵	Substituinte(s)
IA-L5-1-1.1	-OH	-4-N(H)C(O)OC(CH ₃) ₃
IA-L5-1-1.2	-OH	-3-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L5-1-1.3	-OH	-3-C(O)OC(H) ₂ CH ₃
IA-L5-1-1.4	-OH	-3-CH ₃ [C(F) ₃ C(O)O ⁻]
IA-L5-1-1.5	-OH	-4-C(O)OCH ₃
IA-L5-1-1.6	-OH	-3-OH [C(F) ₃ C(O)O ⁻]
IA-L5-1-1.7	-OH	-3-C(O)N[C(H) ₂ CH ₃] ₂ [C(F) ₃ C(O)O ⁻]
IA-L5-1-1.8	-OH	-3-C(O)NH ₂ [C(F) ₃ C(O)O ⁻]

TABELA 30



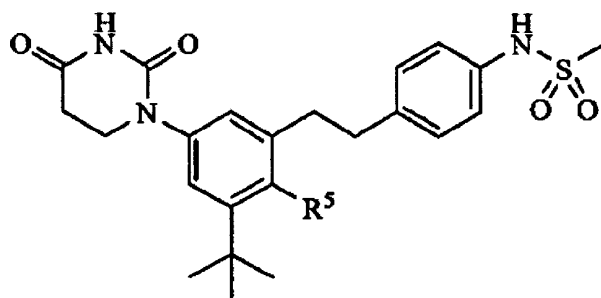
composto	R ⁵	R ⁶	
		Estrutura anel/anel	Substituinte(s)
IA-L5-1-1.10	-OH	Piperazin-1-il	-4-C(O)OC(CH ₃) ₃
IA-L5-1-1.11	-OH	pirrolidin-1-il	-3-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L5-1-1.12	-OH	pirrolidin-1-il	-3-N(H)C(O)OC(CH ₃) ₃
IA-L5-1-1.13	-OH	Morfolin-4-il	-2-C(H) ₃ e -6-C(H) ₃ [C(F) ₃ C(O)O ⁻]
IA-L5-1-1.14	-OH	Morfolin-4-il	---- [C(F) ₃ C(O)O ⁻]

TABELA 31



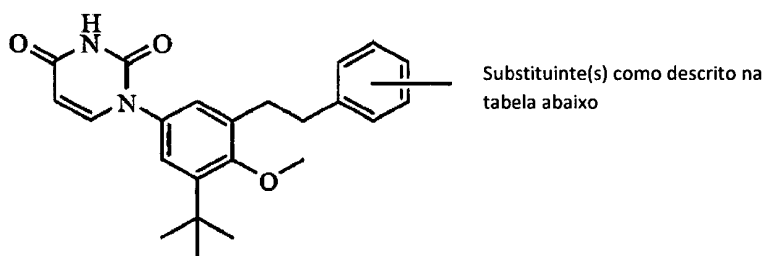
composto	R ⁵	R ⁶
IA-L5-1-2.1	-OCH ₃	
IA-L5-1-2.2	-OH	

TABELA 32



composto	R ⁵
IA-L5-2-1.1	-OCH ₃
IA-L5-2-1.2	-H

TABELA 33



composto	Substituinte(s)
IB-L5-2-1.1	-2-C(O)OCH₃ and -4-N(H)S(O)₂CH₃
IB-L5-2-1.2	-4-N(H)S(O)₂CH₃

TABELA 34

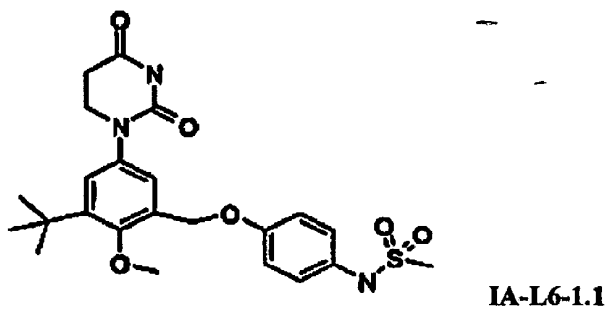


TABELA 35

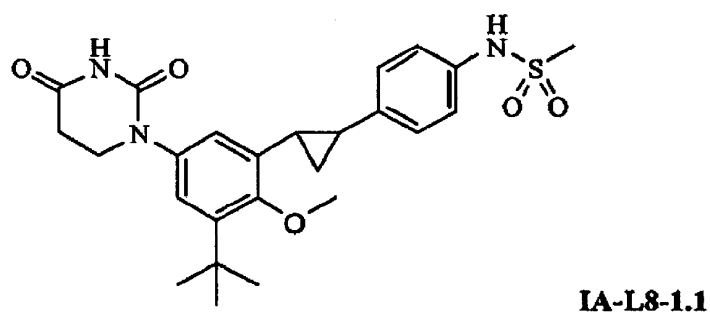
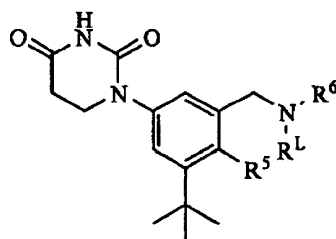
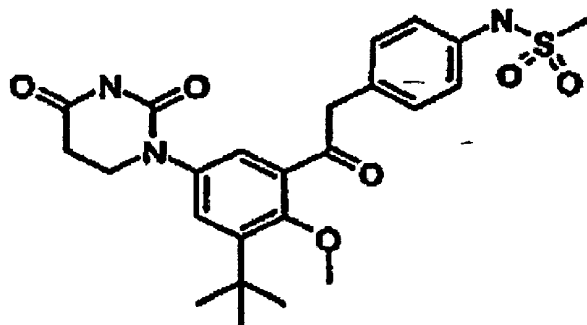


TABELA 36



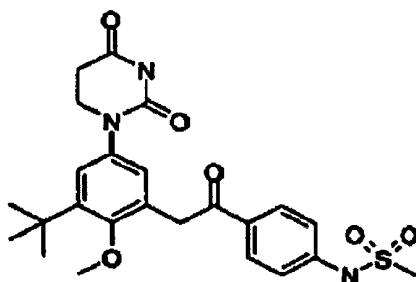
composto	R ^L	R ^S	R ⁶	
			Estrutura anel/anel	Substituinte(s)
IA-L9-1.1	-CH ₂ CH ₃	-OH	Cicloexil [C(F) ₃ C(O)O]	----
IA-L9-1.2	-CH ₃	-OH	Cicloexil [C(F) ₃ C(O)O]	----
IA-L9-1.3	-H	-OH	fenil	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L9-1.4	-H	-OCH ₃	fenil	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABELA 37



IA-L11-1.1

TABELA 38



IA-L12-1.1

D. Isômeros

- 5 Esta invenção também é direcionada, em parte, a todos os isômeros dos compostos de fórmula I (e seus sais) (isto é, estruturais e estereoisômeros). Isômeros estruturais incluem isômeros de cadeia e posição. Estereoisômeros incluem isômeros E/Z (isto é, isômeros com relação a uma ou mais ligações duplas), enantiômeros (isto é, estereoisômeros

que têm configurações opostas em todos os centros estereogênicos), e diastereoisômeros (isto é, estereoisômeros que têm a mesma configuração em um ou mais centros estereogênicos, mas diferem em outros centros estereogênicos).

E. Sais

5 Esta invenção também é direcionada, em parte, a todos os sais dos compostos de fórmula I. Um sal de um composto pode ser vantajoso devido a uma ou mais propriedades do sal, tais como, por exemplo, aumentar a estabilidade farmacêutica em diferentes temperaturas e umidades, ou uma solubilidade desejável em água ou outros solventes. Onde um sal é tencionado ser administrado a um paciente (como oposto a, por exemplo, estando em uso em um contexto *in vitro*), o sal preferivelmente é farmacêuticamente aceitável e/ou fisiologicamente compatível. O termo "farmacêuticamente aceitável" é usado adjetivamente neste pedido de patente para significar que o nome modificado é apropriado para uso como um produto farmacêutico ou como uma parte de um produto farmacêutico. Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais comumente usados para formar sais alcalinos terrosos e para 10 formar sais de adição de ácidos livres ou bases livres. Em geral, esses sais tipicamente podem ser preparados por meios convencionais por reação, por exemplo, do ácido ou base apropriada com um composto da invenção. 15

Sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I podem ser preparados a partir de ácido inorgânico ou orgânico. Exemplos de ácidos inorgânicos sempre adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico, e fosfórico. Ácidos orgânicos adequados geralmente incluem, por exemplo, classes alifáticas, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica e sulfônica de ácidos orgânicos. Exemplos específicos de ácidos orgânicos sempre adequados incluem acetato, trifluoracetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, 25 aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, benzenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, cicloexilaminosulfonato, ácido algênico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoeptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalenosulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, e undecanoato. 30

Sais de adição básica farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I incluem, por exemplo, sais metálicos e sais orgânicos. Sais metálicos preferidos incluem sais de metais alcalinos (grupo Ia), sais de metal alcalino terroso (grupo IIA), e outros sais metais fisiologicamente aceitáveis. Tais sais podem ser feitos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Sais orgânicos preferidos podem ser feitos a partir de aminas, tais 35

como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), e procaína. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos alquila(C₁-C₆) inferiores (por exemplo, metila, etila, propila, e cloretos, brometos e iodetos butila), dialquila sulfato (por exemplo, dimetila, dietila, dibutila, e diamila sulfatos), haletos de cadeia longa (por exemplo, decil, lauril, miristil, e cloretos brometos e iodetos estearil), haletos arilalquila (por exemplo, brometos benzila e fenetila), e outros.

Em algumas modalidades, o sal é sal sódico de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal monosódico de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal disódico de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal potássio de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal monopotássico de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal colina de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal monocolina de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal sódico de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal disódico de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal potássio de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o sal é sal monopotássico de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

F. Pureza

Compostos de fórmula I (e sais dos mesmos) com qualquer nível de pureza (incluindo puro e substancialmente puro) estão dentro do objetivo da invenção do Aplicante. O termo "substancialmente puro" em referência a um composto/sal/isômero, significa que a preparação/composição contendo o composto/sal/isômero contém mais que cerca de 85% por peso do composto/sal/isômero, preferivelmnete mais que cerca de 90% por peso do composto/sal/isômero, preferivelmente mais que cerca de 95% por peso do composto/sal/isômero, preferivelmente mais que cerca de 97% por peso do composto/sal/isômero ,

e preferivelmente mais que 99% por peso do composto/sal/isômero.

G. Formas Cristalinas de Alguns Compostos Especificos e Sais da Invenção

G1. Formas Cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.3).

5 Esta invenção também se relaciona, em parte, às formas cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L9-2.3), chamado de solvato, hidrato, e formas cristalinas livre de solvete discutidos abaixo.

G1A. Solvatos IB-L0-2.3

10 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um solvato etanol do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,6\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $26,9\pm 0,2$; $29,4\pm 0,2$ graus dois theta (2θ). Em algumas tais modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,6\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $26,9\pm 0,2$; $29,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,6\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $26,9\pm 0,2$; $29,4\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,6\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $26,9\pm 0,2$; $29,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,6\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $26,9\pm 0,2$; $29,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,6\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $26,9\pm 0,2$; $29,4\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato etanol tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 1. Os valores de 2θ para os picos na Figura 1 (e suas intensidades) são como segue: $8,25$ (54); $9,67$ (74); $9,92$ (63); $10,59$ (21); $13,64$ (49); $17,25$ (20); $19,19$ (66); $19,43$ (100); $22,75$ (19); $26,92$ (25), e $29,39$ (18).

35 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um solvato acetonitrila do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio

X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,3\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,8\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; e $19,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,3\pm 0,2$;
 5 $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,8\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; e $19,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,3\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$;
 9,7 $\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,8\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; e $19,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio
 10 X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,3\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,8\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $17,7\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $19,5\pm 0,2$;
 $22,0\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; e $27,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,3\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,8\pm 0,2$;
 15 $17,2\pm 0,2$; $17,7\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $19,5\pm 0,2$; $22,0\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; e $27,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,3\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$;
 $9,7\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,8\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $17,7\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $19,5\pm 0,2$; $22,0\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; e
 $27,2\pm 0,2$ graus 2θ .

20 Em algumas modalidades, o solvato acetonitrila tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 3. Os valores de 2θ para os picos na Figura 3 (e suas intensidades) são como segue: 5,27 (14); 8,29 (33); 9,72 (100); 10,53 (20); 13,77 (67); 17,25 (38); 17,69 (17); 19,05 (63); 19,47 (58); 22,05 (19); 27,75 (25), e 27,17 (21).

25 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um solvato acetonitrila do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,9\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $18,7\pm 0,2$; $38,5\pm 0,2$; e $44,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,9\pm 0,2$;
 30 $9,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $18,7\pm 0,2$; $38,5\pm 0,2$; e $44,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,9\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$;
 35 $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $18,7\pm 0,2$; $38,5\pm 0,2$; e $44,7\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de

raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,9\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $17,4\pm 0,2$; $18,7\pm 0,2$; $21,7\pm 0,2$; $22,0\pm 0,2$; $28,2\pm 0,2$; $38,5\pm 0,2$; e $44,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,9\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $17,4\pm 0,2$; $18,7\pm 0,2$; $21,7\pm 0,2$; $22,0\pm 0,2$; $28,2\pm 0,2$; $38,5\pm 0,2$; e $44,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,9\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $9,7\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $17,4\pm 0,2$; $18,7\pm 0,2$; $21,7\pm 0,2$; $22,0\pm 0,2$; $28,2\pm 0,2$; $38,5\pm 0,2$; e $44,7\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato acetato de etila tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 4. Os valores de 2θ para os picos na Figura 4 (e suas intensidades) são como segue: 7,94 (24); 9,33 (26); 9,72 (13); 10,58 (23); 13,71 (19); 18,72 (44); 21,69 (8); 22,04 (10); 28,23 (8); 38,45 (100); e 44,66 (95).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um solvato 2-propanol do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$; $23,8\pm 0,2$; $26,0\pm 0,2$ e $28,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$; $23,8\pm 0,2$; $26,0\pm 0,2$ e $28,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$; $23,8\pm 0,2$; $26,0\pm 0,2$ e

28,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o solvato 2-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 5. Os valores de 2θ para os picos na Figura 5 (e suas intensidades) são como segue: 8,18 (32); 9,26 (100); 10,12 (81); 16,28 (93); 18,11 (30); 18,59 (63); 19,59 (63); 19,40 (67); 21,57 (60); 22,51 (31); 23,82 (29); 25,94 (24); e 28,05 (29).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um solvato metanol do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,4±0,2; 9,7±0,2; 10,1±0,2; 13,8±0,2; 17,4±0,2; 19,3±0,2; e 19,6±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,4±0,2; 9,7±0,2; 10,1±0,2; 13,8±0,2; 17,4±0,2; 19,3±0,2; e 19,6±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,4±0,2; 9,7±0,2; 10,1±0,2; 13,8±0,2; 17,4±0,2; 19,3±0,2; e 19,6±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,4±0,2; 9,7±0,2; 10,1±0,2; 13,5±0,2; 13,8±0,2; 17,4±0,2; 19,3±0,2; 19,6±0,2; e 27,1±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,4±0,2; 9,7±0,2; 10,1±0,2; 13,5±0,2; 13,8±0,2; 17,4±0,2; 19,3±0,2; e 19,6±0,2 e 27,1±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,4±0,2; 9,7±0,2; 10,1±0,2; 13,5±0,2; 13,8±0,2; 17,4±0,2; 19,3±0,2; e 19,6±0,2 e 27,1±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o solvato metanol tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 6. Os valores de 2θ para os picos na Figura 6 (e suas intensidades) são como segue: 8,36 (48); 9,74 (65); 10,05 (74); 13,55 (24); 13,79 (69); 17,40 (32); 19,30 (80); 19,58 (100); e 27,08 (24).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um solvato 1-propanol do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,2±0,2; 9,3±0,2; 10,1±0,2; 15,7±0,2; 16,2±0,2; 18,4±0,2; 19,3±0,2; 21,6±0,2; e 22,8±0,2

graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $15,7\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; $18,4\pm 0,2$; $19,3\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $15,7\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; $18,4\pm 0,2$; $19,3\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $15,7\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; $18,4\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,3\pm 0,2$; $21,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $15,7\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; $18,4\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,3\pm 0,2$; $21,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $8,2\pm 0,2$; $9,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $15,7\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; $18,4\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $19,3\pm 0,2$; $21,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o solvato 1-propanol tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 7. Os valores de 2θ para os picos na Figura 7 (e suas intensidades) são como segue: 8,15 (27); 9,26 (87); 10,08 (84); 10,47 (62); 15,73 (40); 16,24 (100); 18,37 (41); 18,59 (49); 19,33 (50); 20,97 (28); 21,65 (71); e 22,81 (44).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo de preparação dos solvatos acima por suspensão do composto IB-L0-2.3 no solvente correspondente.

G1B. Solvente Livre IB-L0-2.3

Esta invenção também se relaciona, em parte, a uma forma cristalina livre de solvente do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,2\pm 0,2$; $7,9\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; e $18,3\pm 0,2$ graus dois theta (2θ). Em algumas tais modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,2\pm 0,2$; $7,9\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $16,2\pm 0,2$; e $18,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,2\pm 0,2$;

7,9±0,2; 9,9±0,2; 16,2±0,2; e 18,3±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,9±0,2; 9,9±0,2; 10,1±0,2; 14,9±0,2; 16,2±0,2; 18,3±0,2; 19,8±0,2; e 26,5±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,9±0,2; 9,9±0,2; 10,1±0,2; 14,9±0,2; 16,2±0,2; 18,3±0,2; 19,8±0,2; e 26,5±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,9±0,2; 9,9±0,2; 10,1±0,2; 14,9±0,2; 16,2±0,2; 18,3±0,2; 19,8±0,2; e 26,5±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo oito ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,9±0,2; 9,9±0,2; 10,1±0,2; 14,9±0,2; 16,2±0,2; 18,3±0,2; 19,8±0,2; e 26,5±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o composto IB-L0-2.3 livre de solvente tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 8. Os valores de 2θ para os picos na Figura 8 (e suas intensidades) são como segue: 6,20 (36); 7,85 (66); 9,89 (61); 10,12 (75); 14,87 (27); 16,19 (89); 18,32 (100); 19,82 (77); e 26,53 (34).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo de preparação da forma cristalina livre de solvente do composto IB-L0-2.3 por desolvatação de um dos solvatos IB-L0-2.3 discutido acima. Um solvato pode ser desolvatado por aquecimento do solvato sólido por cerca de 10 min a ~125°C.

G1C. Hidrato IB-L0-2.3

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um hidrato do composto IB-L0-2.3.

Em algumas modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,4±0,2; 12,9±0,2; 17,9±0,2; e 18,9±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,4±0,2; 12,9±0,2; 17,9±0,2; e 18,9±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,4±0,2; 12,9±0,2; 17,5±0,2; 17,9±0,2; e 18,9±0,2; 24,2±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,4±0,2; 12,9±0,2; 17,5±0,2; 17,9±0,2; e 18,9±0,2; 24,2±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo

consistindo de $6,4 \pm 0,2$; $12,9 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,9 \pm 0,2$; e $18,9 \pm 0,2$; $24,2 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,4 \pm 0,2$; $12,7 \pm 0,2$; $12,9 \pm 0,2$; $14,1 \pm 0,2$; $15,7 \pm 0,2$; $17,2 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,9 \pm 0,2$; $18,9 \pm 0,2$; $21,2 \pm 0,2$;
 5 $24,4 \pm 0,2$; e $25,0 \pm 0,2$; graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,4 \pm 0,2$; $12,7 \pm 0,2$; $12,9 \pm 0,2$; $14,1 \pm 0,2$; $15,7 \pm 0,2$; $17,2 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,9 \pm 0,2$; $18,9 \pm 0,2$; $21,2 \pm 0,2$; $24,4 \pm 0,2$; e $25,0 \pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó compreendendo cinco ou mais picos
 10 selecionados a partir do grupo consistindo de $6,4 \pm 0,2$; $12,7 \pm 0,2$; $12,9 \pm 0,2$; $14,1 \pm 0,2$; $15,7 \pm 0,2$; $17,2 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,9 \pm 0,2$; $18,9 \pm 0,2$; $21,2 \pm 0,2$; $24,4 \pm 0,2$; e $25,0 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o hidrato tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 9. Os valores de 2θ para os picos na Figura 9 (e suas intensidades) são como segue: $6,42$ (60); $12,71$ (33); $12,89$ (58); $14,05$ (17); $15,68$
 15 (18); $17,22$ (44); $17,53$ (100); $17,86$ (51); $18,87$ (77); $21,25$ (17); $24,35$ (28); e $24,95$ (20).

A invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o hidrato por suspensão do composto cristalino livre de solvente descrito acima em água. O hidrato foi preparado por suspensão de 300 mg do composto cristalino livre de solvente em 2 mL de água a 45°C por quatro dias.

20 G2. Formas Cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Monosódico.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal monosódico, denominado as formas cristalinas padrão A, padrão B, e padrão C discutido
 25 abaixo.

Esta invenção relaciona-se, em parte, a um sal monosódico cristalino do padrão A.

Em algumas modalidades, o sal monosódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6 \pm 0,2$; $10,4 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $15,6 \pm 0,2$; $18,6 \pm 0,2$; $22,8 \pm 0,2$; e $23,9 \pm 0,2$ grau
 30 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monosódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6 \pm 0,2$; $10,4 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $15,6 \pm 0,2$; $18,6 \pm 0,2$; $22,8 \pm 0,2$; e $23,9 \pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas modalidades, o sal monosódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo
 35 consistindo de $4,6 \pm 0,2$; $10,4 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $15,6 \pm 0,2$; $18,6 \pm 0,2$; $22,8 \pm 0,2$; e $23,9 \pm 0,2$ grau 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monosódico de padrão A tem um padrão de difra-

ção pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; e $23,9\pm 0,2$; e $23,9\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; e $23,9\pm 0,2$; $23,9\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; e $23,9\pm 0,2$; $23,9\pm 0,2$ grau 2θ .

10 Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,0\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; $23,3\pm 0,2$; $23,9\pm 0,2$; $28,3\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,0\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; $23,3\pm 0,2$; $23,9\pm 0,2$; $28,3\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,0\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; $23,3\pm 0,2$; $23,9\pm 0,2$; $28,3\pm 0,2$ grau 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo oito ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,6\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,0\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $22,8\pm 0,2$; $23,3\pm 0,2$; $23,9\pm 0,2$; $28,3\pm 0,2$ grau 2θ .

25 Em algumas modalidades, o sal monossódico padrão A tem um padrão de difração de raio X em pó substancialmente como mostrado na Figura 10. Os valores 2θ para os picos na Figura 10 (e suas intensidades) são como segue: $4,64$ (62); $10,41$ (38); $12,04$ (38); $15,62$ (44); $15,99$ (44); $18,63$ (49); $22,77$ (60); $23,29$ (40); $23,93$ (100); e $28,31$ (56).

30 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do sal monossódico de padrão A. O sal monossódico padrão A foi preparado por adição de NaOH aquoso 1M (0,548 mL) ao composto IB-L0-2.3 (225,72 mg), sedimentando a suspensão resultante com N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalino, sal disódico (preparado como discutido abaixo), e equilibrando a suspensão resultante em condições ambientes. O sal monossódico padrão A foi formado no dia seguinte através de um processo mediado por solução. A

estequiometria do sal foi presumida ser 1:1 baseado no procedimento de cristalização. Esta invenção também se relaciona, em parte, a um sal monossódico cristalino padrão B.

Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ grau 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo oito ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo dois ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo

dois ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; e $16,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; e $22,1\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo

picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; e $31,8\pm 0,2$ grau 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras tais modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo picos em $5,4\pm 0,2$; $10,8\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $19,6\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $23,7\pm 0,2$; $28,8\pm 0,2$; $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão B tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 12. Os valores 2θ para os picos na Figura 12 (e suas intensidades) são como segue: 5,36 (100), 10,75 (42), 16,34 (60), 17,00 (25), 18,83 (18), 19,24 (18), 19,66 (12), 21,64 (29), 22,12 (41), 23,73 (41), 23,73 (32), 28,83 (9), 29,10 (9), e 31,78 (10).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do sal monossódico padrão B. O sal monossódico padrão B pode ser preparado por suspensão do sal monossódico padrão A (por exemplo, ~ 30 mg) em vários solventes orgânicos (por exemplo, ~ 125 μL de acetonitrila, etanol, 1-propanol ou 2-propanol) em temperatura ambiente. O sal monossódico padrão B foi também preparado por colocar uma solução com sal monossódico padrão B. Composto IB-L0-2.3 (12,5 g) foi dissolvido em DMSO (37,5 mL) a $\sim 68^\circ\text{C}$. 1,04 g de NaOH dissolvido em 6,3 mL de água, 6,3 mL de 2-propanol, e 12,5 mL de 35,2:1 v/v 2-propanol/água foi adicionado. A solução foi colocada com 125 mg de padrão B misturado em 12,5 mL de 35,2:1 v/v 2-propanol/água, e a cristalização da mistura foi incubado a $\sim 68^\circ\text{C}$ por $\sim 1,5$ h. 175 mL 35,2:1 v/v 2-propanol/água em $\sim 68^\circ\text{C}$ foi adicionado por ~ 7 h, e a cristalização da mistura foi arrefecida a $\sim 0^\circ\text{C}$ por não menos que 7h. Os cristais foram isolados por filtração e analisados por PXRD. Os cristais foram então secos a $\sim 50^\circ\text{C}$ sob vácuo (aproximadamente 3 polegadas (7,62 cm) de mercúrio). Os cristais secos foram analisados por PXRD, que não mostraram mudança em comparação a amostra pré-seca. A estequiometria do sal monossódico padrão B foi confirmada por cromatografia iônica.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um sal monossódico cristalino padrão C.

Em algumas modalidades, o sal monossódico padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $18,8 \pm 0,2$; e $22,7 \pm 0,2$; graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $18,8 \pm 0,2$; e $22,7 \pm 0,2$; graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monossódico padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,8 \pm 0,2$; $18,8 \pm 0,2$; e $22,7 \pm 0,2$; graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monossódico padrão A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,8 \pm 0,2$; $18,8 \pm 0,2$; e $22,7 \pm 0,2$; graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monossódico padrão A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0 \pm 0,2$; $12,0 \pm 0,2$; $17,5 \pm 0,2$; $17,8 \pm 0,2$; $18,8 \pm 0,2$; e $22,7 \pm 0,2$; graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monossódico de padrão C tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 14. Os valores 2θ para os picos na Figura 14 (e suas intensidades) são como segue: 4,97 (100), 12,03 (24), 17,55 (32), 17,80 (77), 18,79 (23), e 22,74 (33).

Esta invenção foi preparada como segue. Sal monossódico padrão B (100 mg) foi dissolvido em 400 μ L de DMSO e 2 mL 12:1 v/v 2-propanol/ H_2O a $70^\circ C$. Sal monossódico padrão B sedimentando cristais foram adicionados à solução, e a solução foi então arrefecida a temperatura ambiente por 20 min. Filtração produziu cristais do sal monossódico padrão C.

G3. Formas Cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Disódico.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal disódico.

Em algumas modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8 \pm 0,2$; $9,6 \pm 0,2$; $10,5 \pm 0,2$; $13,0 \pm 0,2$; $14,6 \pm 0,2$; $15,4 \pm 0,2$; $16,8 \pm 0,2$ e $23,0 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8 \pm 0,2$; $9,6 \pm 0,2$; $10,5 \pm 0,2$; $13,0 \pm 0,2$; $14,6 \pm 0,2$; $15,4 \pm 0,2$; $16,8 \pm 0,2$ e $23,0 \pm 0,2$ grau 2θ . Em outras tais

modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $9,6\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,0\pm 0,2$; $14,6\pm 0,2$; $15,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$ e $23,0\pm 0,2$ grau 2θ .

Em algumas modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $9,6\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,0\pm 0,2$; $14,6\pm 0,2$; $15,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $23,0\pm 0,2$ e $23,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $9,6\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,0\pm 0,2$; $14,6\pm 0,2$; $15,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $23,0\pm 0,2$ e $23,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $9,6\pm 0,2$; $10,5\pm 0,2$; $13,0\pm 0,2$; $14,6\pm 0,2$; $15,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $23,0\pm 0,2$ e $23,3\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal disódico tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 15. Os valores 2θ para os picos na Figura 15 (e suas intensidades) são como segue: 4,80 (100); 9,59 (10); 10,51 (13); 12,98 (11); 14,56 (8); 15,38 (12); 16,84 (6); 22,68 (10); 23,04 (6), e 23,33 (4).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal disódico. O sal disódico foi preparado por suspensão do composto IB-L0-2.3 (52,83 mg) em NaOH aquoso 1M (1,1 mL) (a proporção molar composto:NaOH foi 1:10). A solução foi aquecida a 36°C , e o sólido dissolvido completamente para produzir uma solução clara. A solução foi naturalmente arrefecida a temperatura ambiente, e o sal cristalizado em 24 h. Alternativamente, o sal disódico foi preparado por suspensão do composto IB-L0-2.3 (51 mg) em EtOH (1 mL). NaOH em 1,2 mL de 5:1 v/v EtOH/ H_2O (2,1 equivalente molar) foi adicionado. A estequiometria deste sólido foi determinada por cromatografia iônica.

G4. Formas Cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal monopotássico.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal monopotássico.

Em algumas modalidades, o sal monopotássico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $20,0\pm 0,2$; $21,1\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,8\pm 0,2$ e $25,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monopotássico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,3\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $20,0\pm 0,2$; $21,1\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,8\pm 0,2$ e $25,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal mono-

potássico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,3\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $20,0\pm 0,2$; $21,1\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,8\pm 0,2$ e $25,7\pm 0,2$ grau 2θ .

Em outras tais modalidades, o sal monopotássico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,3\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $20,0\pm 0,2$; $21,1\pm 0,2$; $21,5\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,8\pm 0,2$ e $25,7\pm 0,2$ grau 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monopotássico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,3\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $20,0\pm 0,2$; $21,1\pm 0,2$; $21,5\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,8\pm 0,2$ e $25,7\pm 0,2$ grau 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monopotássico tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,3\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $18,1\pm 0,2$; $19,1\pm 0,2$; $20,0\pm 0,2$; $21,1\pm 0,2$; $21,5\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,8\pm 0,2$ e $25,7\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monopotássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X substancialmente como mostrado na Figura 17. Os valores 2θ para os picos na Figura 17 (e suas intensidades) são como segue: 4,97 (100), 9,94 (7); 11,33 (15); 13,28 (7); 16,91 (5); 18,13 (7); 19,14 (4); 20,00 (4); 21,13 (4); 21,45 (4); 23,54 (4); 24,84 (3); e 25,67 (6).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do sal monopotássico. O sal monopotássico foi preparado em meio aquoso. 0,366 mL de KOH aquoso 1 M foi adicionado a 150,56 mg do composto IB-L0-2.3 (proporção molar 1:1,2). A suspensão resultante foi equilibrada em condições ambientes. O sal monopotássico foi feito no dia seguinte através do processo mediado por solução. Alternativamente, o sal monopotássico foi preparado por suspensão do composto IB-L0-2.3 (300 mg) em 3 mL de acetonitrila. KOH em 1,3 mL de H_2O (2,1 equivalente molar) foi adicionado. Adicional de 1 mL de H_2O foi adicionado para dissolver todos os sólidos. Após, 12 mL de acetonitrila foi adicionado para induzir cristalização. A estequiometria do sal foi confirmada por cromatografia iônica.

G5. Formas Cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Monocolina.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Monocolina, denominadas formas cristalinas padrão A e padrão B discutidas abaixo.

Esta invenção relaciona-se, em parte, a um sal monocolina cristalino padrão A.

Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $10,9\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $13,4\pm 0,2$; $15,5\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,8\pm 0,2$; $18,3\pm 0,2$; $19,5\pm 0,2$ e

21,9±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,9±0,2; 12,1±0,2; 13,4±0,2; 15,5±0,2; 17,0±0,2; 17,8±0,2; 18,3±0,2; 19,5±0,2 e 21,9±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,9±0,2; 12,1±0,2; 13,4±0,2; 15,5±0,2; 17,0±0,2; 17,8±0,2; 18,3±0,2; 19,5±0,2 e 21,9±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,9±0,2; 12,1±0,2; 13,0±0,2; 13,4±0,2; 13,6±0,2; 15,5±0,2; 17,0±0,2; 17,8±0,2; 18,3±0,2; 19,5±0,2; 19,7±0,2; e 21,9±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de graus 2θ.

Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão A tem um padrão de difração pulverizado de raio X substancialmente como mostrado na Figura 19. Os valores para picos na Figura 19 (e suas intensidades) são como segue: 10,94 (42); 12,06 (20); 12,96 (26); 13,42 (64); 13,64 (27); 15,51 (18); 16,98 (78); 17,81 (26); 18,32 (100); 19,49 (48); 19,70 (33); e 21,91 (22).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do sal monocolina padrão A. Ele foi preparado em uma mistura de solvente de tetraidrofurano (THF) e metanol. Composto IB-L0-2.3 (56,79 mg) foi dissolvido em THF a 60°C, 40,01 mg de solução de hidróxido de colina (45p% em metanol) foi adicionado resultando em proporção molar 1:1,2. Os cristais formados sob arrefecimento natural em temperatura ambiente.

A invenção também se relaciona, em parte, a um sal monocolina cristalino padrão B.

Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,0±0,2; 9,4±0,2; 11,0±0,2; 13,0±0,2; 13,7±0,2; 15,9±0,2; 17,0±0,2; 18,3±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; e 22,1±0,2 graus 2θ. Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,0±0,2; 9,4±0,2; 11,0±0,2; 13,0±0,2; 13,7±0,2; 15,9±0,2; 17,0±0,2; 18,3±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; e 22,1±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,0±0,2; 9,4±0,2; 11,0±0,2; 13,0±0,2; 13,7±0,2; 15,9±0,2; 17,0±0,2; 18,3±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; e

22,1±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,0±0,2; 9,4±0,2; 11,0±0,2; 13,0±0,2; 13,3±0,2; 13,7±0,2; 15,9±0,2; 17,0±0,2; 17,4±0,2; 18,3±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; 21,8±0,2; e 22,1±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,0±0,2; 9,4±0,2; 11,0±0,2; 13,0±0,2; 13,3±0,2; 13,7±0,2; 15,9±0,2; 17,0±0,2; 17,4±0,2; 18,3±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; 21,8±0,2; e 22,1±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,0±0,2; 9,4±0,2; 11,0±0,2; 13,0±0,2; 13,3±0,2; 13,7±0,2; 15,9±0,2; 17,0±0,2; 17,4±0,2; 18,3±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; 21,8±0,2; e 22,1±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o sal monocolina padrão B tem um padrão de difração pulverizado de raio X substancialmente como mostrado na Figura 21. Os valores para picos na Figura 21 (e suas intensidades) são como segue: 7,96 (41); 10,96 (24); 12,98 (76); 13,34 (33); 13,72 (37); 15,90 (100); 17,03 (60); 17,42 (37); 18,30 (31); 18,85 (93); 19,82 (90); 21,76 (38); e 22,06 (46).

Esta invenção também se relaciona, em partes, a um processo para preparar o sal monocolina padrão B. Ele foi preparado por suspensão do sal colina amorfo em acetato de etila por sete dias.

G6. Formas Cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Dicolina.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Dicolina.

Em algumas modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,6±0,2; 11,0±0,2; 12,9±0,2; 17,0±0,2; 17,5±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2 e 21,9±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,6±0,2; 11,0±0,2; 12,9±0,2; 17,0±0,2; 17,5±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2 e 21,9±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,6±0,2; 11,0±0,2; 12,9±0,2; 17,0±0,2; 17,5±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2 e 21,9±0,2 graus 2θ.

Em outras tais modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de

8,6±0,2; 11,0±0,2; 12,9±0,2; 17,0±0,2; 17,5±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; 21,9±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,6±0,2; 11,0±0,2; 12,9±0,2; 17,0±0,2; 17,5±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; 21,9±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 8,6±0,2; 11,0±0,2; 12,9±0,2; 17,0±0,2; 17,5±0,2; 18,9±0,2; 19,8±0,2; 21,9±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o sal dicolina tem um padrão de difração pulverizado de raio X substancialmente como mostrado na Figura 23. Os valores para picos na Figura 23 (e suas intensidades) são como segue: 8,62 (28); 10,98 (29); 12,93 (50); 15,88 (100); 17,03 (42); 17,47 (29); 18,88 (66); 19,82 (57); 21,89 (42); 2,07 (41).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal dicolina. Ele foi preparado por suspensão do composto IB-L0-2.3 (200 mg) em 0,75 mL de MeOH. Hidróxido de colina em MeOH (210 mL, 45p%, 2,10 equivalente molar) foi adicionado. A mistura reacional foi concentrada, e 4 mL de acetonitrila e 6 mL de acetato de propila foram adicionados. A mistura reacional foi então colocada com quantidade tracadora de cristais decantados de sal monopotássico do composto IB-L0-2.3 (discutido acima). A mistura reacional iniciada para cristalizar logo em seguida. A estequiometria do sal foi determinada por solução ¹H RMN.

G7. Formas Cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, sal disódico.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, sal disódico, denominado forasm cristalinas nonaidrato e tetraidrato discutidos abaixo.

Esta invenção relaciona-se, em parte, a um sal disódico cristalino nonaidrato. Os parâmetros de unidade celular cristalográficos do sal disódico cristalino nonaidrato tem sido determinado ser como segue: a é 8,9 Å, b é 9,4 Å, e c é 20,7 Å (mais precisamente, a é 8,926 (2) Å, b é 9,415 (92) Å, e c é 20,674 (5) Å; os ângulos celulares são: α - 94,8°, β - 93,3°, e γ - 107,0° (mais precisamente, α - 94,79(4)°, β - 93,345(4)°, e γ - 107,013(4)°); e o volume celular é 1649 Å³ (mais precisamente, 1649,3(7) Å³). O sal cristaliza no grupo espaço P-1.

Em algumas modalidades, o sal disódico nonaidratado tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,3±0,2; 10,4±0,2; 10,9±0,2; 11,6±0,2; 12,9±0,2; 14,7±0,2; 16,4±0,2; 17,8±0,2; 19,4±0,2; 20,8±0,2; 21,9±0,2 e 23,5±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal disódico nonaidratado tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou

mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,3\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $10,9\pm 0,2$; $11,6\pm 0,2$; $12,9\pm 0,2$; $14,7\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $17,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$ e $23,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal disódico nonaidratado tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,3\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $10,9\pm 0,2$; $11,6\pm 0,2$; $12,9\pm 0,2$; $14,7\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $17,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$ e $23,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal disódico nonaidratado tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,3\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $10,9\pm 0,2$; $11,6\pm 0,2$; $12,9\pm 0,2$; $14,7\pm 0,2$; $14,9\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $17,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,7\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$ e $23,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas tais modalidades, o sal disódico nonaidratado tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,3\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $10,9\pm 0,2$; $11,6\pm 0,2$; $12,9\pm 0,2$; $14,7\pm 0,2$; $14,9\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $17,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,7\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$ e $23,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal disódico nonaidratado tem um padrão de difração pulverizado de raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,3\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $10,9\pm 0,2$; $11,6\pm 0,2$; $12,9\pm 0,2$; $14,7\pm 0,2$; $14,9\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $17,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,7\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$ e $23,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal disódico nonaidrato tem um padrão de difração pulverizado de raio X substancialmente como mostrado na Figura 24. Os valores para picos na Figura 24 (e suas intensidades) são como segue: 4,31 (100); 10,36 (12); 10,91 (23); 11,61 (52); 12,93 (24); 14,73 (65); 14,89 (20); 16,44 (41); 17,80 (38); 19,44 (26); 19,67 (37); 19,83 (59); 20,75 (69); 20,89 (21); 21,92 (43); 22,13 (40); e 22,42 (24).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal disódico nonidrato. Ele foi preparado em meio aquoso. NaOH aquoso (1 M, 1,18 mL) foi adicionado a (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.1) (27,82 mg) (proporção molar 1:20 ácido:base). A suspensão resultante foi equilibrada em condições ambientes. O sal disódico nonaidrato formado sete dias após através de um processo mediado por solução. Alternativamente, o sal disódico nonaidrato foi preparado por suspensão em 278,8 mg do composto IB-L1-1.1 em 1,25 mL de THF enquanto aquecido a cerca de 50°C . NaOH aquoso (1N, 1,5 mL, 2,2 equivalente molar) foi adicionado. O sólido dissolvido completamente para produzir uma solução clara, que foi naturalmente arrefecida para temperatura ambiente. O sal cristalizou espontaneamente. A estrutura molecular foi determinada por difratometria cristal única.

Esta invenção relaciona-se, em parte, a um sal disódico cristalino tetraidrato.

Em algumas modalidades, o sal disódico tetraidrato tem um padrão de difração pul-

verizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,0\pm 0,2$; e $29,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal disódico tetraidrato tem padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,0\pm 0,2$; e $29,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal disódico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,0\pm 0,2$; e $29,5\pm 0,2$ graus 2θ .

10 Em algumas modalidades, o sal disódico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,0\pm 0,2$; $29,5\pm 0,2$ e $34,2\pm 0,2$; graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal disódico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,0\pm 0,2$; $29,5\pm 0,2$ e $34,2\pm 0,2$; graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal disódico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $4,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $17,0\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $20,9\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,0\pm 0,2$; $29,5\pm 0,2$ e $34,2\pm 0,2$; graus 2θ .

20 Em algumas modalidades, o sal disódico nonaidrato tem um padrão de difração pulverizado de raio X substancialmente como mostrado na Figura 25. Os valores para picos na Figura 25 (e suas intensidades) são como segue: $4,81$ (100); $14,01$ (27); $14,41$ (8); $16,96$ (18); $17,53$ (11); $20,87$ (18); $21,58$ (22); $24,99$ (11); $29,47$ (9); e $34,20$ (9).

25 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do sal disódico tetraidrato por suspensão do sal disódico nonaidrato em um solvente orgânico (por exemplo, etanol, 1-propanol, ou 2-propanol).

G8. Formas Cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, sal dipotássico.

30 Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, sal dipotássico tetraidrato.

35 Os parâmetros de unidade celular cristalográficos do sal dipotássico tetraidrato tem sido determinado ser como segue: a $14,5$ Å, b é $10,8$ Å, e c é $35,8$ Å (mais precisamente, a é $14,454$ (14) Å, b é $10,763$ (14) Å, e c é $35,75$ (4) Å; o ângulo celulare é: $\beta - 98,8^\circ$ (mais precisamente, $\beta - 98,82(3)^\circ$); e o volume celular é 5499 Å³ (mais precisamente, $5499(11)$ Å³). O sal cristaliza no grupo espaço C2/c.

Em algumas modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $11,9\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $15,0\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,4\pm 0,2$ e $29,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $11,9\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $15,0\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,4\pm 0,2$ e $29,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $11,9\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $15,0\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,4\pm 0,2$ e $29,3\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $11,9\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $12,6\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $15,0\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $20,7\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $22,4\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,4\pm 0,2$ e $29,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $11,9\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $12,6\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $15,0\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $20,7\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $22,4\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,4\pm 0,2$ e $29,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,0\pm 0,2$; $11,9\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $12,6\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $15,0\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $20,7\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $22,4\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,4\pm 0,2$ e $29,3\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal dipotássico tetraidrato tem um padrão de difração pulverizado de raio X substancialmente como mostrado na Figura 27. Os valores para picos na Figura 27 (e suas intensidades) são como segue: 5,00 (100); 11,86 (34); 12,39 (32); 12,64 (19); 13,70 (23); 15,03 (21); 16,47 (24); 16,66 (24); 17,12 (28); 20,75 (29); 20,81 (33); 21,34 (22); 22,15 (46); 22,38 (31); 24,02 (24); 26,44 (24); e 29,32 (21).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal dipotássico tetraidrato por suspensão do composto IB-L1-1.1 (261,13 mg) em 1,25 mL de THF enquanto aquecimento para cerca de 50°C . KOH aquoso (1N, 1,3 mL, 2,2 equivalente molar) foi adicionado. O sólido dissolvido completamente para produzir uma solução clara, que foi naturalmente arrefecida a temperatura ambiente. Cristalização ocorreu durante o lento processo de evaporação.

G9. Formas Cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, sal monopotássico.

Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, sal monopotássico, denominado as formas cristalina triidrato e diidrato discutidas abaixo.

A invenção relaciona-se, em parte, a um sal monopotássico triidrato. Os parâmetros da unidade celular cristalográfica do sal monopotássico cristalino triidrato têm sido determinado ser como segue: a é a é 9,0 Å, b é 8,3 Å, e c é 18,6 Å (mais precisamente, a é 9,0393 (16) Å, b é 8,3332 (15) Å, e c é 18,582 (3) Å; o ângulos celulares são: $\alpha - 80,5^\circ$, $\beta - 85,1^\circ$, e $\gamma - 80,5^\circ$ (mais precisamente, $\alpha - 80,511(2)^\circ$, $\beta - 85,134(3)^\circ$, e $\gamma - 80,531(2)^\circ$); e o volume celular é 1359 Å³ (mais precisamente, 1359,3 (4) Å³). O sal cristaliza no grupo espaço P-1.

Em algumas modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; e 23,0±0,2 graus 2 θ . Em algumas tais modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; e 23,0±0,2 graus 2 θ . Em outras tais modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; e 23,0±0,2 graus 2 θ .

Em algumas modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 13,6±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; 22,6±0,2, e 23,0±0,2 graus 2 θ . Em algumas tais modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 13,6±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; 22,6±0,2, e 23,0±0,2 graus 2 θ . Em outras tais modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 13,6±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; 22,6±0,2, e 23,0±0,2 graus 2 θ .

Em algumas modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 13,6±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2;

21,2±0,2; 21,7±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; 22,6±0,2, e 23,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 5 22,5±0,2; e 23,0±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 4,8±0,2; 10,8±0,2; 11,3±0,2; 13,4±0,2; 15,3±0,2; 16,9±0,2; 21,2±0,2; 21,7±0,2; 22,1±0,2; 22,5±0,2; e 23,0±0,2 graus 2θ.

10 Em algumas modalidades, o sal monopotássico triidrato tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 28. Os valores 2θ para os picos na Figura 28 (e suas intensidades) são como segue: 4,83 (60); 10,79 (100); 11,31 (22); 13,42 (41); 13,59 (18); 15,32 (21); 16,90 (38); 21,24 (22); 21,68 (20); 21,68 (21); 22,15 (22); 22,55 (29); 22,63 (23); e 23,02 (27).

15 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal monopotássico triidrato. Ele foi preparado por suspensão do composto IB-L1-1.1 (108,81 mg) em 0,4 mL de THF enquanto aquecido a cerca de 50°C. Solução KOH aquosa (1N, 0,278 mL, 1,2 equivalente molar) foi adicionada. O sólido dissolvido completamente para produzir uma solução clara. 1,6 mL de THF adicionais foram adicionados à solução, que foi então naturalmente arrefecida a temperatura ambiente e cristalização foi observada. Alternativa-
20 tivamente, o sal monopotássico triidrato foi preparado por suspensão do composto IB-L1-1.1 (343,89 mg) em 1,0 mL de THF enquanto aquecido a 50°C. KOH aquoso (1N, 0,878 mL, 1,2 equivalente molar) foi adicionado. O sólido dissolvido completamente para produzir uma solução clara. Etanol foi adicionado à solução gota a gota para um volume total de 4,0 mL. A solução foi então naturalmente arrefecida a temperatura ambiente e cristalização foi obser-
25 vada.

Esta invenção relaciona-se, em parte, a um sal monopotássico diidrato.

Em algumas modalidades, o sal monopotássico diidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 8,8±0,2; 16,1±0,2; e 19,7±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal monopotássico diidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de graus 2θ.
30

Em algumas modalidades, o sal monopotássico diidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 8,8±0,2; 12,4±0,2; 14,0±0,2; 16,1±0,2; 17,7±0,2; 19,2±0,2; 19,7±0,2; 35 23,1±0,2; e 29,2±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o sal monopotássico diidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 8,8±0,2; 12,4±0,2; 14,0±0,2; 16,1±0,2;

17,7±0,2; 19,2±0,2; 19,7±0,2; 23,1±0,2; e 29,2±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o sal monopotássico diidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 8,8±0,2; 12,4±0,2; 14,0±0,2; 16,1±0,2; 17,7±0,2; 19,2±0,2; 19,7±0,2; 23,1±0,2; e 29,2±0,2 graus 2θ.

5 Em algumas modalidades, o sal monopotássico diidrato tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 29. Os valores 2θ para os picos na Figura 29 (e suas intensidades) são como segue: 7,68 (19); 8,83 (100); 12,40 (7); 13,97 (10); 16,12 (25); 19,22 (12); 19,73 (40); 23,05 (9); e 29,21 (7).

10 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal monopotássico diidrato. Ele foi preparado por suspensão do sal monopotássico diidrato de baixa atividade em água, tal como uma mistura etanol/H₂O (50/1 v/v). Alternativamente, o sal monopotássico diidrato foi preparado por dissolução do potássio triidrato sólido (1,8 g) em 36 mL de IPA e 4 mL de água a 80°C. A solução resultante foi arrefecida a 55°C por 1 h. A solução foi então deixada com 7,5 mg de cristais diidratos a 55°C e mantida a 55°C por 15 h. Heptano (36 mL) foi então adicionado por 3 h. A mistura reacional foi arrefecida a 0°C, e filtração produziu um material contendo ambos, cristais di- e triidrato. O sólido foi então reagitado em 20 mL de 10:1 v/v EtOH/H₂O a 50°C por 3 h e arrefecido a 25°C por 5 h. A mistura foi então misturada a 25°C por 3 dias adicionais e arrefecida a 0°C por 3 h e mantida nesta temperatura por 2 h. Os cristais resultantes foram filtrados e secos em filtro de funil por 1 20 h para dar diidrato. O sal monopotássico diidrato foi também preparado por agitação de uma mistura de cristais diidrato e triidrato em 10:1 v/v EtOH.H₂O a 80°C por 2 dias. O conteúdo de potássio foi confirmado por cromatografia iônica.

G10. Formas Cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, 1/7 sal potássico.

25 Esta invenção também se relaciona, em parte, a formas cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, 1/7 sal potássico.

Em algumas modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 8,3±0,2; 10,1±0,2; 10,6±0,2; 11,4±0,2; 12,0±0,2; 13,4±0,2; 15,6±0,2; 16,3±0,2; 16,7±0,2; 17,2±0,2; 18,3±0,2; 18,8±0,2; 19,4±0,2; 19,9±0,2; 20,2±0,2; 20,5±0,2; 21,2±0,2; 22,1±0,2; e 22,9±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 8,3±0,2; 10,1±0,2; 10,6±0,2; 11,4±0,2; 12,0±0,2; 13,4±0,2; 15,6±0,2; 16,3±0,2; 16,7±0,2; 17,2±0,2; 18,3±0,2; 18,8±0,2; 19,4±0,2; 19,9±0,2; 20,2±0,2; 20,5±0,2; 21,2±0,2; 22,1±0,2; e 22,9±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreen-

dendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,7\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $11,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $13,4\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $18,3\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,2\pm 0,2$; $20,5\pm 0,2$; $21,2\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; e $22,9\pm 0,2$ graus 2θ .

5 Em algumas modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,7\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $11,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $13,4\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $18,3\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,2\pm 0,2$; $20,5\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,2\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $22,9\pm 0,2$; $24,3\pm 0,2$; $24,9\pm 0,2$ e $25,1\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,7\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $11,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $13,4\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $18,3\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,2\pm 0,2$; $20,5\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,2\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $22,9\pm 0,2$; $24,3\pm 0,2$; $24,9\pm 0,2$ e $25,1\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,7\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $11,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $13,4\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $18,3\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,2\pm 0,2$; $20,5\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,2\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $22,9\pm 0,2$; $24,3\pm 0,2$; $24,9\pm 0,2$ e $25,1\pm 0,2$ graus 2θ .

15 Em algumas modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $7,7\pm 0,2$; $8,3\pm 0,2$; $10,1\pm 0,2$; $10,6\pm 0,2$; $11,4\pm 0,2$; $12,0\pm 0,2$; $13,4\pm 0,2$; $15,6\pm 0,2$; $16,3\pm 0,2$; $16,7\pm 0,2$; $17,2\pm 0,2$; $18,3\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,2\pm 0,2$; $20,5\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,2\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $22,9\pm 0,2$; $24,3\pm 0,2$; $24,9\pm 0,2$ e $25,1\pm 0,2$ graus 2θ .
 20 Em algumas modalidades, o 1/7 de sal potássico tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 31. Os valores 2θ para os picos na Figura 31 (e suas intensidades) são como segue: $7,71$ (19); $8,33$ (34); $10,10$ (100); $10,66$ (29); $11,39$ (27); $12,04$ (22); $13,39$ (39); $15,56$ (41); $16,27$ (62); $16,69$ (70); $17,22$ (59); $18,31$ (18); $18,78$ (47); $19,44$ (36); $19,89$ (28); $20,19$ (33); $20,54$ (87); $20,80$ (33); $21,15$ (47); $22,05$ (24); $22,82$ (67); $24,32$ (22); $24,87$ (22); e $25,07$ (33).

25 Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do 1/7 de sal potássico. Ele foi preparado por suspensão do composto IB-L1-1.1 (2 g) em 6 mL de TFH a 50°C . Um equivalente molar de KOH dissolvido em 4,3 mL de água foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida a 65°C para dissolver todos os sólidos. A solução foi então arrefecida para temperaturas ambientes por 2 h e cristalização espontânea aconteceu. A mistura foi então arrefecida a 5°C e mantida nesta temperatura por 2 h. Os cristais amarelos claros foram filtrados e secos por 24 h em condições ambientes. O conteúdo de potássio foi determinado por cromatografia iônica.

30 G11. Forma Cristalina de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, Sal Monodietilamina Tetraidrato

Esta invenção também se relaciona, em parte, ao sal monodietilamino (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida

tetraidrato cristalino.

Em algumas modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $9,5\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $17,6\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,4\pm 0,2$; $21,8\pm 0,2$; e $29,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $9,5\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $17,6\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,4\pm 0,2$; $21,8\pm 0,2$; e $29,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $9,5\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $17,6\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,4\pm 0,2$; $21,8\pm 0,2$; e $29,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $9,5\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $17,6\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,4\pm 0,2$; $21,8\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$; e $29,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $9,5\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $17,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,4\pm 0,2$; $21,8\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$; e $29,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $9,5\pm 0,2$; $10,0\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,1\pm 0,2$; $14,4\pm 0,2$; $16,8\pm 0,2$; $17,6\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $19,8\pm 0,2$; $20,8\pm 0,2$; $21,4\pm 0,2$; $21,8\pm 0,2$; $21,9\pm 0,2$; e $29,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o sal monodietilamina tetraidrato tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 32. Os valores 2θ para os picos na Figura 32 (e suas intensidades) são como segue: 9,45 (100); 9,97 (31); 11,85 (67); 12,09 (16); 14,38 (22); 16,80 (9); 17,59 (10); 19,39 (8); 19,83 (21); 20,85 (25); 21,37 (12); 21,75 (34); 21,87 (8); e 29,78 (7).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o sal monodietilamina tetraidrato. Ele foi preparado em meio aquoso. Composto IB-L1-1.1 foi lentamente adicionado a 500 μL de 1 M de dietilamina até o sólido não mais poder ser dissolvido na solução. A solução foi então evaporada lentamente em temperaturas ambientes e o sal cristalizado 2 dias mais tarde. Alternativamente, o sal monodietilamina tetraidrato foi preparado por suspensão de 64,15 mg do composto IB-L1-1.1 em 400 μL de dietilamina 1 M enquanto aquecido a 50°C . Cerca de 5 gotas de THF ($\sim 20 \mu\text{L}$) foram adicionadas. O sólido

dissolvido completamente sob dição para produzir uma solução clara. A solução foi então evaporada em temperatura ambiente, e o sal cristalizado 4 dias depois. A estequiometria do sal foi confirmada por solução ^1H RMN.

5 G12. Forma Cristalina de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida, (composto IB-L1-1.1).

Esta invenção também se relaciona, em parte, formas cristalinas de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.1), denominado as verdadeiras formas cristalinas polimorfas (padrão A, padrão B, padrão C, e padrão D) e hidrato (padrão AH, padrão BH, padrão CH, e padrão 10 DH) discutidas abaixo:

G12A.IB-L1-1.1 Polimorfos Verdadeiros.

Esta invenção também se relaciona, em parte, ao padrão cristalino (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $14,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; e $29,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $14,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; e $29,2\pm 0,2$ 15 graus 2θ . Em outras tais modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $14,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; e $29,2\pm 0,2$ 20 graus 2θ .

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $14,5\pm 0,2$; $15,3\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $23,8\pm 0,2$ e $29,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; 25 $14,0\pm 0,2$; $14,5\pm 0,2$; $15,3\pm 0,2$; $18,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $23,8\pm 0,2$ $26,0\pm 0,2$ e $29,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $9,9\pm 0,2$; $11,8\pm 0,2$; $12,4\pm 0,2$; $14,0\pm 0,2$; $14,5\pm 0,2$; $15,3\pm 0,2$; $18,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $22,2\pm 0,2$; $22,7\pm 0,2$; $23,8\pm 0,2$ $26,0\pm 0,2$ e $29,2\pm 0,2$ 30 graus 2θ .

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 34. Os valores 2θ para os picos na Figura 34 (e suas intensidades) são como segue: 5,85 (28); 9,88 (51); 11,79 (73); 12,38 35

(56); 14,03 (38); 14,45 (100); 15,27 (29); 18,52 (39); 18,80 (47); 22,24 (40); 22,72 (77); 23,76 (39); 25,98 (22); e 29,21 (64).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparação do polimorfo padrão A. Polimorfo padrão A foi preparado como discutido no Exemplo F abaixo.

5 Esta invenção relaciona-se, em parte, a (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida cristalino padrão B.

Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 11,5±0,2; 13,3±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 17,1±0,2; 18,6±0,2; 19,4±0,2; 10 20,4±0,2; 21,6±0,2; 22,4±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2 e 29,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 11,5±0,2; 13,3±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 17,1±0,2; 18,6±0,2; 19,4±0,2; 20,4±0,2; 21,6±0,2; 22,4±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2 e 29,0±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o padrão polimorfo B 15 tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 11,5±0,2; 13,3±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 17,1±0,2; 18,6±0,2; 19,4±0,2; 20,4±0,2; 21,6±0,2; 22,4±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2 e 29,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 36. Os valores 2θ para os picos na Figura 36 (e suas intensidades) são como segue: 11,52 (71); 13,30 (87); 15,37 (100); 20 16,42 (60); 17,13 (69); 18,60 (97); 19,37 (56); 20,40 (62); 21,55 (55); 22,41 (39); 23,99 (39); 26,81 (31); e 28,98 (50).

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida cristalino padrão C. 25

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 10,1±0,2; 10,6±0,2; 12,0±0,2; 13,4±0,2; 16,2±0,2; 19,4±0,2; 20,5±0,2; 21,4±0,2; 22,0±0,2; 22,6±0,2; 24,3±0,2 e 27,6±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, 30 o padrão polimorfo C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 7,7±0,2; 10,1±0,2; 10,6±0,2; 12,0±0,2; 13,4±0,2; 16,2±0,2; 19,4±0,2; 20,5±0,2; 21,4±0,2; 22,0±0,2; 22,6±0,2; 24,3±0,2 e 27,6±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o padrão polimorfo C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir 35 do grupo consistindo de 7,7±0,2; 10,1±0,2; 10,6±0,2; 12,0±0,2; 13,4±0,2; 16,2±0,2; 19,4±0,2; 20,5±0,2; 21,4±0,2; 22,0±0,2; 22,6±0,2; 24,3±0,2 e 27,6±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo C tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 37. Os valores 2θ para os picos, na Figura 37 (e suas intensidades) são como segue: 7,69 (27); 10,13 (27); 10,64 (12,01); 13,39 (33); 16,25 (91); 19,44 (46); 20,49 (100); 21,40 (35); 22,03 (37); 22,60 (30); 24,32 (23); e 27,55 (27).

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida cristalino padrão D.

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $10,7\pm 0,2$; $11,2\pm 0,2$; $15,2\pm 0,2$; $16,1\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $24,7\pm 0,2$; e $26,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $10,7\pm 0,2$; $11,2\pm 0,2$; $15,2\pm 0,2$; $16,1\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $24,7\pm 0,2$; e $26,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $10,7\pm 0,2$; $11,2\pm 0,2$; $15,2\pm 0,2$; $16,1\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $24,7\pm 0,2$; e $26,0\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $10,7\pm 0,2$; $11,2\pm 0,2$; $15,2\pm 0,2$; $16,1\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,1\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $24,7\pm 0,2$; e $26,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $10,7\pm 0,2$; $11,2\pm 0,2$; $15,2\pm 0,2$; $16,1\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,1\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $24,7\pm 0,2$; e $26,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,8\pm 0,2$; $10,7\pm 0,2$; $11,2\pm 0,2$; $15,2\pm 0,2$; $16,1\pm 0,2$; $16,9\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $19,9\pm 0,2$; $20,1\pm 0,2$; $22,1\pm 0,2$; $24,7\pm 0,2$; e $26,0\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 38. Os valores 2θ para os picos, na Figura 38 (e suas intensidades) são como segue: 5,81 (24); 10,70 (91); 11,23 (60); 15,17 (28); 16,10 (48); 16,89 (100); 17,10 (42); 19,88 (81); 20,12 (100); 22,12 (59); 24,72 (37); e 25,91 (24).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar polímeros padrão B, C e D por aquecimento do polimorfo padrão A para cerca de 160, cerca de 225, e cerca de 268°C, respectivamente usando DSC.

G12B. Hidratos IB-L1-1.1

Esta invenção também se relaciona, em parte, a hidratos do composto IB-L1-1.1, denominados hidratos A, B, C, D e E discutidos abaixo.

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida padrão A.

5 Em algumas modalidades, o padrão hidrato A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,1\pm 0,2$; $7,9\pm 0,2$; $9,5\pm 0,2$; $10,3\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $20,7\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,8\pm 0,2$; $26,8\pm 0,2$; e $28,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão hidrato A tem um padrão de difração pulverizador em raio X
 10 compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,1\pm 0,2$; $7,9\pm 0,2$; $9,5\pm 0,2$; $10,3\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $20,7\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,8\pm 0,2$; $26,8\pm 0,2$; e $28,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o padrão hidrato A tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $5,1\pm 0,2$; $7,9\pm 0,2$;
 15 $9,5\pm 0,2$; $10,3\pm 0,2$; $13,7\pm 0,2$; $16,5\pm 0,2$; $17,1\pm 0,2$; $17,5\pm 0,2$; $18,8\pm 0,2$; $19,2\pm 0,2$; $20,7\pm 0,2$; $21,3\pm 0,2$; $21,6\pm 0,2$; $25,8\pm 0,2$; $26,8\pm 0,2$; e $28,4\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo A tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 39. Os valores 2θ para os picos, na Figura 39 (e suas intensidades) são como segue: 5,13 (13); 7,87 (80); 9,45 (100); 10,29
 20 (60); 13,7 (28); 16,54 (30); 17,07 (17); 17,51 (40); 18,80 (99); 19,18 (74); 20,69 (21); 21,25 (21); 21,63 (23); 25,85 (32); 26,81 (20); e 28,35 (27).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o padrão hidrato A por suspensão do polimorfo padrão A (discutido acima) em acetato de etila. O padrão hidrato A recuperado contém ~1 molécula de água por molécula do composto IB-L1-
 25 1.1.

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida padrão B.

Em algumas modalidades, o padrão hidrato B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,3\pm 0,2$; $7,7\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,7\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $14,9\pm 0,2$; $15,4\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$;
 30 $18,9\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $22,5\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,8\pm 0,2$; e $29,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas tais modalidades, o padrão hidrato B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,3\pm 0,2$;
 35 $7,7\pm 0,2$; $10,4\pm 0,2$; $12,7\pm 0,2$; $13,3\pm 0,2$; $14,9\pm 0,2$; $15,4\pm 0,2$; $16,4\pm 0,2$; $18,6\pm 0,2$; $18,9\pm 0,2$; $19,4\pm 0,2$; $22,5\pm 0,2$; $23,5\pm 0,2$; $24,0\pm 0,2$; $26,8\pm 0,2$; e $29,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras tais modalidades, o padrão hidrato B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de $6,3\pm 0,2$; $7,7\pm 0,2$;

10,4±0,2; 12,7±0,2; 13,3±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 18,9±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o padrão hidrato B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,3±0,2; 7,7±0,2; 10,4±0,2; 12,7±0,2; 13,3±0,2; 13,5±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,5±0,2; 18,6±0,2; 18,9±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o padrão hidrato B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,3±0,2; 7,7±0,2; 10,4±0,2; 12,7±0,2; 13,3±0,2; 13,5±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,5±0,2; 18,6±0,2; 18,9±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o padrão hidrato B tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,3±0,2; 7,7±0,2; 10,4±0,2; 12,7±0,2; 13,3±0,2; 13,5±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,5±0,2; 18,6±0,2; 18,9±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 24,0±0,2; 26,8±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo B tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 41. Os valores 2θ para os picos, na Figura 41 (e suas intensidades) são como segue: 6,31 (7); 7,72 (14); 10,45 (24); 12,67 (26); 13,30 (88); 13,50 (44); 14,89 (70); 15,40 (100); 16,43 (43); 18,46 (47); 18,63 (86); 18,91 (26); 19,42 (33); 22,52 (47); 23,52 (44); 24,02 (20); 26,82 (40); e 28,97 (49).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o hidrato padrão B por suspensão do polimorfo A (discutido acima) em acetonitrila/água (9/1 v/v). O hidrato padrão B recuperado contém ~0,7 moléculas de água por molécula do composto IB-L1-1.1.

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao hidrato padrão C (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Em algumas modalidades, o hidrato padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,5±0,2; 13,3±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 19,0±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 26,9±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,5±0,2; 13,3±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 19,0±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 26,9±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o hidrato padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,5±0,2; 13,3±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 19,0±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2;

23,5±0,2; 26,9±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o hidrato padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,5±0,2; 13,3±0,2; 13,5±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 19,0±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 26,9±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,5±0,2; 13,3±0,2; 13,5±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 19,0±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 26,9±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o hidrato padrão C tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 10,5±0,2; 13,3±0,2; 13,5±0,2; 14,9±0,2; 15,4±0,2; 16,4±0,2; 18,6±0,2; 19,0±0,2; 19,4±0,2; 22,5±0,2; 23,5±0,2; 26,9±0,2; e 29,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo C tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 43. Os valores 2θ para os picos, na Figura 43 (e suas intensidades) são como segue: 10,47 (21); 13,31 (56); 13,49 (31); 14,91 (28); 15,40 (86); 16,43 (48); 18,61 (100); 18,96 (20); 19,44 (19); 22,55 (26); 23,54 (39); 26,84 (29); e 28,99 (54).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o hidrato padrão C por suspensão do polimorfo A (discutido acima) em água. O hidrato padrão C recuperado contém ~1 molécula de água por molécula do composto IB-L1-1.1.

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao hidrato padrão D (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

O parâmetro de unidade celular cristalográficos do sal hidrata padrão D tem sido determinado ser como segue: a é 17,8 Å, b é 9,6 Å, e c é 27,0 Å (mais precisamente, a é 17,783 (2) Å, b é 9,5651 (12) Å, e c é 27,014 (4) Å; o ângulo celular é: β – 93,3° (mais precisamente, β é 93,256 (2)°); e o volume celular é 4588 Å³ (mais precisamente, 4587,5 (10) Å³). O sal cristaliza no grupo espaço C2/c.

Em algumas modalidades, o hidrato padrão D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,6±0,2; 10,0±0,2; 10,5±0,2; 11,1±0,2; 11,6±0,2; 12,2±0,2; 14,2±0,2; 16,6±0,2; 17,1±0,2; 17,7±0,2; 18,5±0,2; 18,8±0,2; 19,3±0,2; 21,4±0,2; 22,7±0,2; 23,1±0,2; 23,6±0,2; 24,6±0,2; 25,2±0,2; 27,2±0,2; 29,1±0,2; e 31,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,6±0,2; 10,0±0,2; 10,5±0,2; 11,1±0,2; 11,6±0,2; 12,2±0,2; 14,2±0,2; 16,6±0,2; 17,1±0,2; 17,7±0,2; 18,5±0,2; 18,8±0,2; 19,3±0,2; 21,4±0,2; 22,7±0,2; 23,1±0,2; 23,6±0,2; 24,6±0,2; 25,2±0,2; 27,2±0,2; 29,1±0,2; e

31,0±0,2 graus 2θ. Em outras tais modalidades, o hidrato padrão D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,6±0,2; 10,0±0,2; 10,5±0,2; 11,1±0,2; 11,6±0,2; 12,2±0,2; 14,2±0,2; 16,6±0,2; 17,1±0,2; 17,7±0,2; 18,5±0,2; 18,8±0,2; 19,3±0,2; 21,4±0,2; 22,7±0,2; 23,1±0,2; 23,6±0,2; 24,6±0,2; 25,2±0,2; 27,2±0,2; 29,1±0,2; e 31,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas modalidades, o hidrato padrão D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,6±0,2; 10,0±0,2; 10,5±0,2; 11,1±0,2; 11,6±0,2; 12,2±0,2; 12,5±0,2; 14,2±0,2; 16,6±0,2; 17,1±0,2; 17,7±0,2; 18,5±0,2; 18,8±0,2; 19,3±0,2; 21,4±0,2; 22,7±0,2; 22,8±0,2; 23,1±0,2; 23,6±0,2; 24,6±0,2; 24,9±0,2; 25,2±0,2; 27,2±0,2; 29,1±0,2; e 31,0±0,2 graus 2θ.

Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,6±0,2; 10,0±0,2; 10,5±0,2; 11,1±0,2; 11,6±0,2; 12,2±0,2; 12,5±0,2; 14,2±0,2; 16,6±0,2; 17,1±0,2; 17,7±0,2; 18,5±0,2; 18,8±0,2; 19,3±0,2; 21,4±0,2; 22,7±0,2; 22,8±0,2; 23,1±0,2; 23,6±0,2; 24,6±0,2; 24,9±0,2; 25,2±0,2; 27,2±0,2; 29,1±0,2; e 31,0±0,2 graus 2θ. Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão D tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,6±0,2; 10,0±0,2; 10,5±0,2; 11,1±0,2; 11,6±0,2; 12,2±0,2; 12,5±0,2; 14,2±0,2; 16,6±0,2; 17,1±0,2; 17,7±0,2; 18,5±0,2; 18,8±0,2; 19,3±0,2; 21,4±0,2; 22,7±0,2; 22,8±0,2; 23,1±0,2; 23,6±0,2; 24,6±0,2; 24,9±0,2; 25,2±0,2; 27,2±0,2; 29,1±0,2; e 31,0±0,2 graus 2θ. -

Em algumas modalidades, o padrão polimorfo D tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 45. Os valores 2θ para os picos, na Figura 45 (e suas intensidades) são como segue: 6,55 (10); 9,96 (12); 10,51 (37); 11,09 (31); 11,62 (100); 12,24 (44); 12,54 (40); 14,22 (15); 16,62 (68); 17,07 (22); 17,77 (21); 18,52 (82); 18,84 (47); 19,30 (63); 21,45 (34); 22,67 (30); 22,80 (34); 23,08 (20); 23,57 (58); 24,63 (73); 24,88 (26); 25,24 (21); 27,23 (36); 29,06 (41); e 31,04 (21).

Esta invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o hidrato padrão D. Ele foi preparado por suspensão do polimorfo A (discutido acima) em etanol. Alternativamente, ele foi preparado por suspensão do composto IB-L1-1.1 (103,03 mg) em 400 μL de THF enquanto aquecido a cerca de 55°C. NaOH aquoso (1M, 264 μL, 1,2 equivalente molar) foi adicionado. O sólido dissolvido completamente para produzir uma solução clara. Etanol (1,6 mL) foi adicionado à solução. A solução foi permitida arrefecer naturalmente para temperaturas ambiente. Cristais foram formados durante o lento processo de evaporação. O hidrato padrão C recuperado contém ~1 molécula de água por molécula do composto IB-L1-1.1. Embora pareça que a rede pode acomodar tanto quanto 0,5 moléculas de água por molécula de composto IB-L1-1.1, o hidrato padrão D recuperado continha ~0,2

moléculas de água por molécula de composto IB-L1-1.1.

Esta invenção relaciona-se, em parte, ao hidrato padrão E (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Os parâmetros de unidade celular cristalográficos do sal disódico cristalino hidrato padrão E tem sido determinado ser como segue: a é 9,5 Å, b é 14,5 Å, e c é 17,3 Å (mais precisamente, a é 9,462 (2) Å, b é 14,462 (3) Å, e c é 17,281 (4) Å); os ângulos celulares são: α – 84,9°, β – 80,8° e γ – 81,8° (mais precisamente α – 84,863 (4)°, β – 80,760 (4)° e γ – 81,751 (4)°); e o volume celular é 2304 Å³ (mais precisamente, 2304,4 (9) Å³). O sal cristaliza no grupo espaço P-1.

Em algumas modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,8±0,2; 10,2±0,2; 10,7±0,2; 12,1±0,2; 16,3±0,2; 19,7±0,2; 20,9±0,2; 21,8±0,2; 24,4±0,2; e 28,0±0,2 graus 2 θ . Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,8±0,2; 10,2±0,2; 10,7±0,2; 12,1±0,2; 16,3±0,2; 19,7±0,2; 20,9±0,2; 21,8±0,2; 24,4±0,2; e 28,0±0,2 graus 2 θ . Em outras tais modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,8±0,2; 10,2±0,2; 10,7±0,2; 12,1±0,2; 16,3±0,2; 19,7±0,2; 20,9±0,2; 21,8±0,2; 24,4±0,2; e 28,0±0,2 graus 2 θ .

Em algumas modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,8±0,2; 10,2±0,2; 10,4±0,2; 10,7±0,2; 12,1±0,2; 16,3±0,2; 19,7±0,2; 20,9±0,2; 21,8±0,2; 24,4±0,2; e 28,0±0,2 graus 2 θ . Em algumas tais modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,8±0,2; 10,2±0,2; 10,4±0,2; 10,7±0,2; 12,1±0,2; 16,3±0,2; 19,7±0,2; 20,9±0,2; 21,8±0,2; 24,4±0,2; e 28,0±0,2 graus 2 θ . Em outras tais modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador em raio X compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo consistindo de 6,2±0,2; 7,8±0,2; 10,2±0,2; 10,4±0,2; 10,7±0,2; 12,1±0,2; 16,3±0,2; 19,7±0,2; 20,9±0,2; 21,8±0,2; 24,4±0,2; e 28,0±0,2 graus 2 θ .

Em algumas modalidades, o hidrato padrão E tem um padrão de difração pulverizador de raio X substancialmente como mostrado na Figura 46. Os valores 2 θ para os picos, na Figura 46 (e suas intensidades) são como segue: 6,19 (6); 7,81 (18); 10,17 (13); 10,40 (14); 10,68 (39); 12,06 (20); 16,29 (78); 19,72 (32); 20,88 (100); 21,7 (27); 24,52 (25); e 28,01 (27).

A invenção também se relaciona, em parte, a um processo para preparar o hidrato

padrão E. Ele foi preparado por suspensão do composto IB-L1-1.1 (56,76 mg) em 200 μ L enquanto aquecido. NaOH aquoso (1M, 146 μ L, 1,2 equivalente molar) foi adicionado, o que produziu uma solução clara. Etanol (800 μ L) foi adicionado à solução. A solução foi permitida arrefecer naturalmente em temperatura ambiente. Cristais foram formados durante o lento processo de evaporação. Embora pareça que a rede pode acomodar tanto quanto uma molécula de água por molécula do composto IB-L1-1.1, o hidrato padrão D recuperado continha ~0,25 moléculas de água por molécula do composto IB-L1-1.1.

H. Composições

A invenção também é direcional, em parte, às composições compreendendo um ou mais compostos e/ou sais da invenção (incluindo os compostos cristalinos e sais discutidos na seção G acima). Em algumas modalidades, as composições compreendem uma ou mais formas substancialmente cristalinas de fase pura (compostos/sais/solvatos/hidratos) discutidos na seção G acima. As composições podem ser composições farmacêuticas.

Em algumas modalidades, as composições ainda compreendem um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Tais agentes terapêuticos podem, mas não precisam ser, adicionais inibidores HCV.

A composição preferida depende do método de administração, e tipicamente compreende um ou mais veículos, adjuvantes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis convencionais (juntos referidos como "excipientes"). Formulação de drogas é geralmente discutido em, por exemplo, Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing CO., 1975) e Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms e Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem, por exemplo, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, os compostos ou sais são ordinariamente combinados com um ou mais excipientes. Se administrados por via oral, os compostos ou sais podem ser misturados com, por exemplo, lactose, sacarose, amido em pó, ésteres de celulose de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfóricos e sulfúricos, gelatina, goma acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinil, e então comprimido ou encapsulado para administração conveniente. Tais cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação de liberação controlada, como pode ser provido em, por exemplo, uma dispersão do composto ou sal em hidroxipropilmetil celulose. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tamponantes, tais como citrato de sódio, ou magnésio ou carbonato de cálcio ou bicarbonato. Comprimidos e pílulas adicionalmente podem ser preparados com revestimentos entéricos.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, por exemplo, emul-

sões farmacologicamente aceitáveis (incluindo ambos, emulsões óleo em água e água em óleo), soluções (incluindo ambas, soluções aquosas e não aquosas), suspensão (incluindo ambas, suspensões aquosas e não aquosas), xaropes, e elixires contendo diluentes inertes comumente usados na técnica (por exemplo, água). Tais composições também podem compreender, por exemplo, agentes umectantes, emulsificantes, suspensores, flavorizantes (por exemplo, adoçantes), e/ou perfumantes.

Administração parenteral inclui injeções subcutâneas, injeções intravenosas, injeções intramusculares, injeções intraesternais, e infusão. Preparações injetáveis (por exemplo, suspensões aquosas injetáveis estéreis ou suspensões oleaginosas) podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersores, umectantes e/ou suspensores adequados. Veículos aceitáveis incluem, por exemplo, água, 1,3-butanodiol, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônica, óleos fixos suaves (por exemplo, mono- ou diglicerídeos sintéticos), ácidos graxos (por exemplo, ácido oléico), dimetil acetamida, tensoativos (por exemplo, detergentes iônicos e não iônicos), e/ou polietileno glicóis.

Formulações para administração parenteral podem, por exemplo, ser preparados a partir de pós estéreis ou grânulos tendo um ou mais excipientes mencionados para uso nas formulações para administração oral. Um composto ou sal da invenção pode ser dissolvido em água, polietileno glicol, propileno glicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, benzil álcool, cloreto de sódio, e/ou vários tampões. O pH pode ser ajustado, se necessário, com um ácido, base ou tampão adequado.

Supositórios para administração retal podem ser preparados por, por exemplo, mistura de um composto ou sal da invenção com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas ordinárias, mas líquido em temperatura retal, e irá assim derreter no reto para liberar a droga. Excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau; mono-, di- ou triglicerídeos sintéticos, ácidos graxos, e/ou polietileno glicóis.

Administração tópica inclui o uso de administração transdérmica, tais como adesivos transdérmicos ou dispositivos iontoforese.

Outros excipientes e modos de administração conhecidos na técnica farmacêutica também podem ser usados.

Aplicantes têm descoberto que alguns compostos I-L1 em que R⁶ e a feniluracila estão na posição trans relativa a ligação dupla, quando em solução, tendem a converter no isômero cis correspondente sob exposição à luz; então, pode ser desejável estocar tais soluções sob condições que reduzem a exposição à luz (por exemplo, em um frasco âmbar ou em um lugar escuro).

A dose diária total preferida do composto ou sal (administrado em doses únicas ou divididas) é tipicamente de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg, mais preferivelmente de cerca de 0,001 a cerca de 30 mg/kg, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca

de 10 mg/kg (isto é, mg do composto ou sal por kg de peso corpóreo). Composições de dose única podem conter tais quantidades ou submúltiplos das mesmas para fazer a dose diária. Em muitos exemplos, a administração do composto ou sal será repetida uma pluralidade de vezes. Doses múltiplas por dia tipicamente podem ser usadas para aumentar a dose diária total, se desejado.

Fatores afetando o regime de dose preferido incluem o tipo, idade, peso, sexo, dieta e condição do paciente; a severidade da condição patológica; a via de administração; considerações farmacológicas, tais como a atividade, eficácia, farmacocinética, e perfil toxicológico do composto particular ou sal usado; onde um sistema de distribuição de droga é usado; e onde o composto ou sal é administrado como parte de uma combinação de droga. Então, o regime de dose atualmente empregado pode variar amplamente, e assim, pode derivar a partir do regime de dose preferido revelado acima.

I. Kits

A invenção também é direcionada, em parte, a um kit compreendendo um ou mais compostos e/ou sais da invenção. O kit pode opcionalmente contêm um ou mais agentes terapêuticos adicionais e/ou instruções para, por exemplo, usar o kit.

J. Métodos de Uso

Esta invenção também é direcionada, em parte, a um método para inibir a replicação do RNA viral. O método compreende exposição do vírus a um ou mais compostos e/ou sais desta invenção. Em algumas modalidades, replicação do RNA viral é inibida *in vitro*. Em outras modalidades, a replicação do RNA viral é inibida *in vivo*. Em algumas modalidades, o RNA viral cuja replicação está sendo inibida é um RNA viral de senso positivo e fita simples. Em algumas tais modalidades, o RNA viral cuja replicação está sendo inibida é um vírus a partir da família *Flaviviridae*. Em algumas modalidades, o RNA viral cuja replicação está sendo inibida é HCV.

Esta invenção também é direcionada, em parte, a um método para inibir a RNA polimerase do HCV. O método compreende expor a polimerase com um ou mais compostos e/ou sais da invenção. Em algumas modalidades, atividade da RNA polimerase do HCV é inibida *in vitro*. Em outras modalidades, a atividade da RNA polimerase do HCV é inibida *in vivo*.

O termo "inibir" significa reduzir o nível de replicação do Rna viral/atividade da polimerase HCV ou *in vitro* ou *in vivo*. Por exemplo, se um composto/sal da invenção reduz o nível de replicação do RNA viral por pelo menos 10% comparado ao nível de replicação do RNA viral antes do vírus ser exposto ao composto/sal, então o composto/sal inibe a replicação do RNA viral. Em algumas modalidades, o composto/sal pode inibir a replicação do RNA viral por pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, ou pelo menos 95%.

Esta invenção também é direcionada, em parte, a um método para tratar uma doença que pode ser tratada por inibição da RNA polimerase do HCV. Então, esta invenção também é direcionada, em parte, a um método para tratar hepatite C em um animal em necessidade de tal tratamento. Esses métodos compreendem administração ao animal de um ou mais compostos e/ou sais da invenção, e, opcionalmente, um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente efetiva do(s) composto(s) e/ou sal(is) é administrada ao animal. "Tratar" significa melhorar, suprimir, eradicar, prevenir, reduzir o risco de, e/ou atrasar o início da doença sendo tratada. Aplciantes especificamente tencionam que o termo "tratar" compreende administração dos compostos e/ou sais da invenção a um paciente HCV-negativo que é um candidato para um transplante de órgão. Os métodos de tratamento são particularmente adequados para uso com humanos, mas podem ser usados com outros animais, particularmente mamíferos. Uma "quantidade terapeuticamente efetiva" ou "quantidade efetiva" é uma quantidade que alcançará o objetivo de tratar a condição alvejada.

Em algumas modalidades, os métodos compreendem terapia de combinação, em que o(s) composto(s) e/ou sal(is) da invenção é/são co-administrados com um segundo (ou mesmo um terceiro, quarto etc) composto, tais como, por exemplo, outro agente terapêutico usado para tratar hepatite C (por exemplo, interferon ou combinação interferon/ribavirina, ou um inibidor do HCV tal como, por exemplo, um inibidor da polimerase do HCV ou um inibidor da protease do HCV). O(s) composto(s) e/ou sal(is) desta invenção podem também ser co-administrados com agentes terapêuticos outros que os agentes terapêuticos usados para tratar hepatite C (por exemplo, agentes anti-HIV). Nessas modalidades de co-administração, o(s) composto(s) da invenção e o segundo etc agente(s) terapêutico(s) podem ser administrados em uma forma substancialmente simultânea (por exemplo, ou dentro de cerca de 5 minutos de cada uma), em uma forma sequencial, ou ambas. É contemplado que tais terapias de combinação podem incluir administração de um agente terapêutico múltiplas vezes entre as administrações do outro. O período de tempo entre a administração de cada agente pode variar de uns poucos segundos (ou menos) a várias horas ou dias, e dependerá de, por exemplo, das propriedades de cada composição e ingrediente ativo (por exemplo, potência, solubilidade, meia-vida e perfil cinético), bem como da condição do paciente. O(s) composto(s) e/ou sal(is) desta invenção e o segundo etc agente terapêutico pode(m) também ser administrado(s) em uma formulação única.

Esta invenção também é direcionada, em parte, ao uso de um ou mais compostos e/ou sais da invenção, e, opcionalmente um ou mais agentes terapêuticos adicionais para preparar um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é para co-administração com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Em algumas modalidades, o medicamento é para inibir a replicação de um RNA vi-

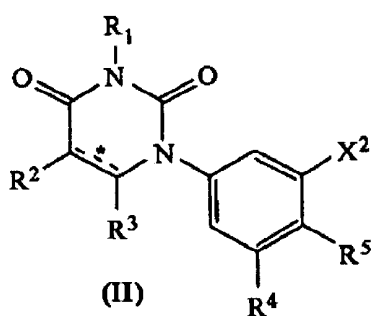
ral.

Em algumas modalidades, o medicamento é para tratar hepatite C.

Esta invenção também é direcionada, em parte, a um ou mais compostos e/ou sais da invenção, e, opcionalmente um ou mais agentes terapêuticos, para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é para inibir a replicação de um RNA viral. Em outras modalidades, o medicamento é para tratar hepatite C.

K. Compostos Intermediários.


Esta invenção também é direcionada, em parte, para intermediários que correspondem em estrutura à fórmula II que pode ser usada para preparar os compostos de fórmula I (e seus sais) (embora alguns intermediários possam também ser usados, somente como os compostos de fórmula I, como inibidores do HCV, e um versado na técnica podem determinar tal habilidade dos compostos de fórmula II por utilizar, por exemplo, os métodos discutidos abaixo):



Na fórmula II

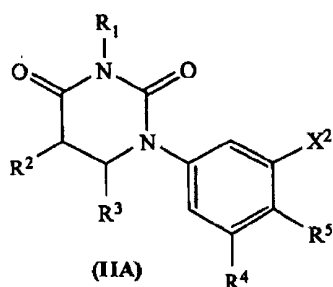


, R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ (bem como suas combinações) discutidas acima aplicam aos compostos de fórmula II. Como o X², em algumas modalidades, X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo. Em ainda outras modalidades, X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro e bromo. Em ainda outras modalidades, X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro e iodo. Em ainda outras modalidades, X² é selecionado a partir do grupo consistindo de iodo e bromo. Em modalidades adicionais, X² é flúor. Em modalidades ainda adicionais, X² é cloro. Em modalidades ainda adicionais, X² é bromo. E em modalidades adicionais, X² é iodo.

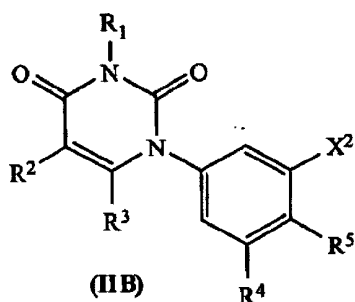
As várias modalidades para , R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e X² discutidas acima podem ser combinadas para formar várias modalidades dos compostos de fórmula II, e todas as modalidades dos compostos de fórmula II entao formadas estão dentro do objetivo da invenção do Aplicante. Algumas modalidades exemplares dos compostos (e sais dos mesmos) de fórmula II são discutidas abaixo.

Em algumas modalidades, os compostos de fórmula II correspondem em estrutura

a fórmula IIA:



Em outras modalidades, os compostos de fórmula II correspondem em estrutura a fórmula IIB:



Em algumas modalidades dos compostos de fórmula II:

- 5 R¹ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, e grupo protetor de nitrogênio;
- R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;
- R³ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;
- R⁴ é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila_{C₁-C₄}, carbociclila_{C₃-C₆}, e
- 10 heterociclila de 5-6 membros, em que:
- (a) a alquila_{C₁-C₄} opcionalmente é substituída com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e
- (b) a carbociclila_{C₃-C₆} e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, halo, e alquilsulfonilamino;
- 15 R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, alquilóxi e halo; e
- X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula II:

20 $\text{C}=\overset{*}{\text{C}}$ é uma ligação carbono-carbono dupla;

 R¹ é hidrogênio;

 R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo;

 R³ é hidrogênio;

R⁴ é terc-butila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi, e metóxi; e

X² é selecionado a partir do grupo consistindo de bromo e iodo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula II:

5 R¹ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R² é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R³ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R⁴ é terc-butila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metóxi; e

10 X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo e iodo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula II:

 é uma ligação carbono-carbono dupla;

R¹ é hidrogênio;

R² é hidrogênio;

15 R³ é hidrogênio;

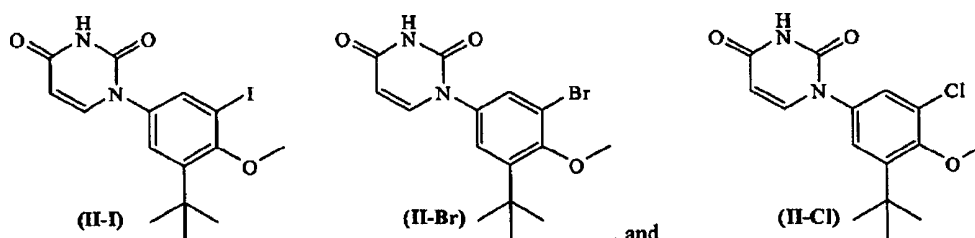
R⁴ é terc-butila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metóxi; e

X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo e iodo.

Em algumas modalidades, o composto de fórmula II é selecionado a partir do grupo

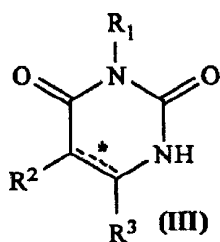
20 consistindo de:



A discussão abaixo provê instruções para a preparação de compostos intermediários de fórmula II (e sais dos mesmos).

L. Compostos de Partida

25 Esta invenção também é direcionada, em parte, a compostos de partida que corresponde, em estrutura a fórmula III, que podem ser usados para preparar os compostos de fórmulas II e I (e seus sais):



Na fórmula III, $\text{---}^*\text{---}$, R^1 , R^2 , e R^3 são como discutidos acima para os compostos

de fórmula I e II. As várias modalidades para $\text{---}^*\text{---}$, R^1 , R^2 e R^3 (bem como suas combinações) discutidas acima aplicam aos compostos de fórmula III. As várias modalidades para

$\text{---}^*\text{---}$, R^1 , R^2 e R^3 discutidas acima podem ser combinadas para formar várias modalidades dos compostos de fórmula III, e todas as modalidades dos compostos de fórmula III então formadas estão dentro do objetivo da invenção do Aplicante. Algumas modalidades dos compostos (e sais dos mesmos) de fórmula III são discutidas abaixo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula III:

R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, metila, e grupo protetor de nitrogênio'

R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo; e

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula III:

$\text{---}^*\text{---}$ é uma ligação carbono-carbono dupla;

R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio;

R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e halo; e

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula III:

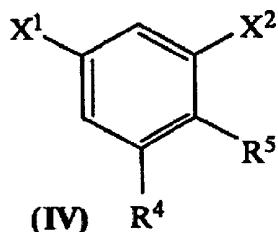
R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila;

R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila; e

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metila.

Em algumas modalidades, o composto de fórmula III é uracila.

Esta invenção também é direcionada, em parte, os compostos de partida que correspondem em estrutura a fórmula IV que pode ser usada para preparar os compostos de fórmulas II e I (e seus sais):



Na fórmula IV:

R^4 , R^5 e X^2 são como discutidos acima para os compostos de fórmula I e II; e

X^1 é halo.

As várias modalidades para R^4 , R^5 e X^2 (bem como suas combinações) discutidas acima se aplicam a compostos de fórmula IV. Quanto ao X^1 , em algumas modalidades, X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo. Em outras modalidades, X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro e bromo. Em ainda outras modalidades, X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro e iodo. Em ainda outras modalidades, X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de iodo e bromo. Em modalidades adicionais, X^1 é flúor. Em ainda modalidades adicionais, X^1 é cloro. Em ainda modalidades adicionais, X^1 é bromo. E em ainda modalidades adicionais, X^1 é iodo. Como para X^1 e X^2 , em algumas modalidades, X^1 e X^2 são idênticos.

10 As várias modalidades para R^4 , R^5 , X^1 e X^2 discutidas acima podem ser combinadas para formar várias modalidades dos compostos de fórmula IV, e todas as modalidades dos compostos de fórmula III então formadas estão dentro do objetivo da invenção dos Aplicantes. Algumas modalidades exemplares dos compostos (e sais dos mesmos) de fórmula IV são discutidas abaixo.

15 Em algumas modalidades dos compostos de fórmula IV:

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de alquila C_1-C_4 , carbociclila C_3-C_6 , e heterociclila de 5-6 membros, em que:

(a) a alquila C_1-C_4 opcionalmente é substituída com até três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, oxo, hidróxi, alquilóxi, e trimetilsilil, e

(b) a carbociclila C_3-C_6 e heterociclila de 5-6 membros opcionalmente são substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquila, halo, e alquilsulfonilamino;

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi e alquilóxi;

25 X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo; e

X^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula IV:

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de terc-butila;

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxi e metóxi;

30 X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo; e

X^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de bromo e iodo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula IV:

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo de terc-butila;

R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metóxi;

35 X^1 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo; e

X^2 é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo e iodo.

Em algumas modalidades dos compostos de fórmula IV:

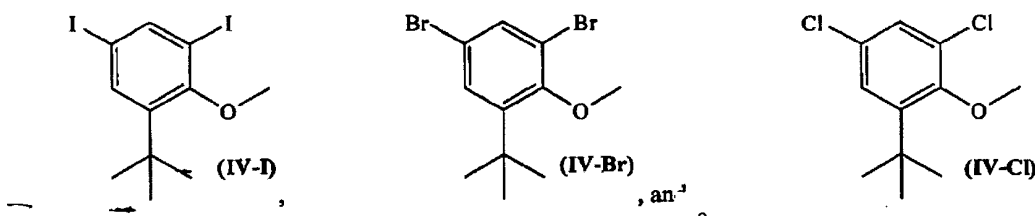
R⁴ é terc-butila;

R⁵ é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio e metóxi;

X¹ é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo, e iodo; e

X² é selecionado a partir do grupo consistindo de cloro, bromo e iodo.

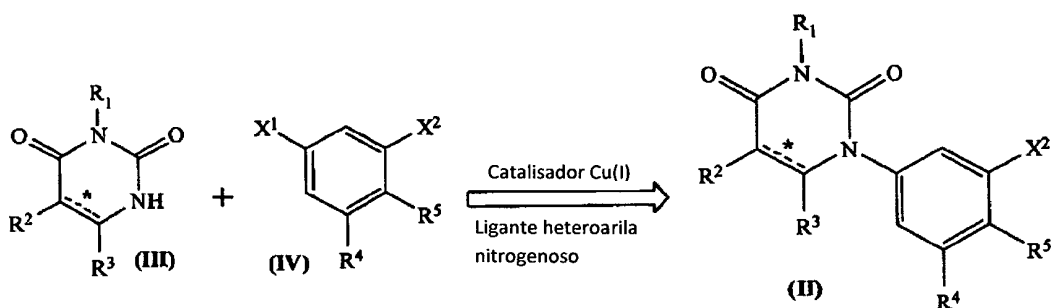
- 5 Em algumas modalidades, o composto de fórmula IV é selecionado a partir do grupo consistindo de



A discussão abaixo provê instruções para a preparação de compostos de partida de fórmula IV (e sais dos mesmos).

L. Métodos para Preparação

- 10 Esta invenção também é relacionada, em parte, a um processo para preparação de compostos de fórmula II. O processo compreende reação de um composto de fórmula III com um composto de fórmula IV em presença de (i) sal catalisador de cobre (I) e (ii) ligante heteroarila nitrogenoso:



- 15 No processo acima, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹ e X² são como discutido acima.

- ~ Aplicantes têm descoberto que o processo geralmente resulta na substituição do hidrogênio N1 do composto III derivado de uracila então resultando no composto II intermediário. Quando X² no composto II intermediário é cloro, bromo, ou iodo, então o commposto II é adequado para reação subsequente (por exemplo, acoplamento Suzuki com um ácido borônico ou éster boronato apropriado) para prover composto de fórmula I. Em outras pala-
20 vras, quando X² no composto intermediário II é cloro, bromo, ou iodo, o processo acima é adequado para preparar compostos de fórmula I também.

- Em algumas modalidades, composto III é uracila, e composto IV corresponde em estrutura a um composto selecionado a partir do grupo consistindo de composto IV-I, IV-Br, e IV-Cl, com compostos IV-I e IV-Br tipicamente resultando em melhor produção que o com-
25

posto IV-Cl.

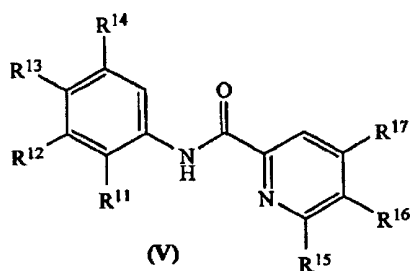
Catalisadores Cu(I) adequados incluem, por exemplo, CuI, CuBr, CuCl, Cu₂O, e CH₃C(O)Ocu. Em algumas modalidades, o catalisador é selecionado a partir do grupo consistindo de CuI e CuBr. Em algumas modalidades, o catalisador é CuI. Em outras tais modalidades, o catalisador é CuBr.

Em algumas modalidades, o processo é conduzido em presença de uma base. Em algumas tais modalidades, a base é uma base inorgânica. Bases inorgânicas adequadas incluem, por exemplo, sais de potássio, sódio e céσιο (por exemplo, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, Na₂CO₃). Em algumas modalidades, a base é selecionada a partir do grupo consistindo de sal potássio e sal céσιο. Em algumas tais modalidades, o sal é selecionado a partir do grupo consistindo de , K₃PO₄ e Cs₂CO₃. Em algumas modalidades, a base compreende um sal potássio. Em algumas tais modalidades, o sal potássio é K₂CO₃. Em outras tais modalidades, o sal potássio é K₃PO₄. Em algumas modalidades, a base compreende um sal céσιο. Em algumas tais modalidades, o sal potássio é Cs₂CO₃.

Tipicamente, o processo é conduzido em presença de um solvente. Solventes adequados incluem, por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), e acetonitrila (MeCN). Em algumas modalidades, o solvente é DMSO.

Tipicamente, o processo é conduzido em uma temperatura de cerca de 40 a cerca de 130°C.

Em algumas modalidades, o ligante heteroarila nitrogenoso compreende 8-hidroxiquinilina. Em outras modalidades, o ligante compreende 2-(2-piridil)-benzimidazol. Em ainda outras modalidades, o ligante compreende um composto picolinamida correspondendo em estrutura à fórmula V:

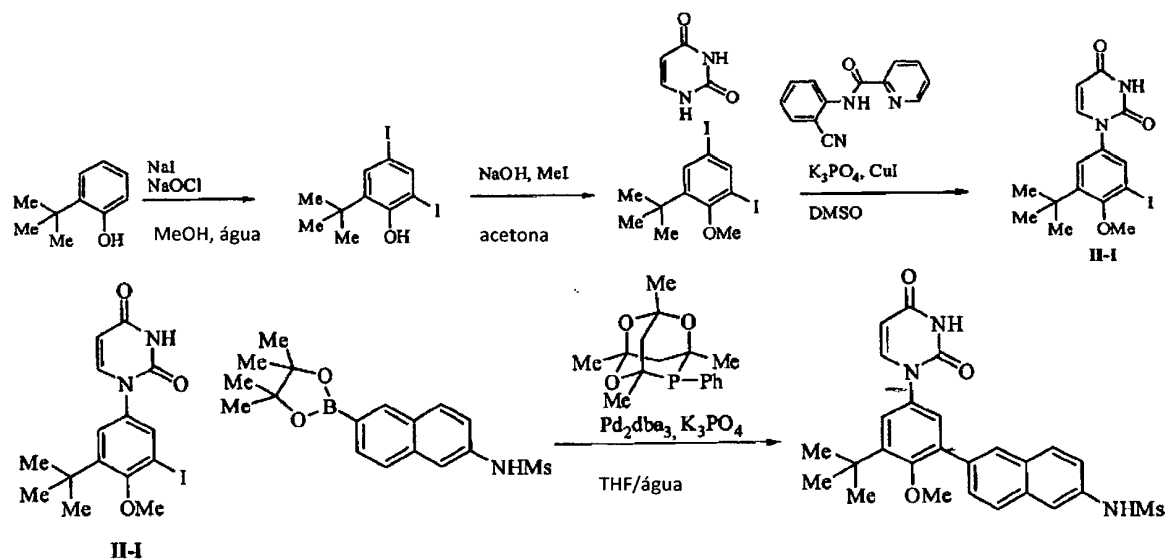


Na fórmula V, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, perfluoralquilaC₁₋₄, alquilóxiC₁₋₄, haloalquilaC₁₋₄, cloro, ou ciano. Em algumas modalidades, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente selecionados a partir do grupo hidrogênio, metila, metóxi, trifluormetila, cloro e ciano. Em algumas modalidades, o ligante da fórmula V compreende N-(4-cianofenil)picolinamida. Em outras modalidades, o ligante de fórmula V compreende N-(2-cianofenil)picolinamida.

Em algumas modalidades, o processo compreende (a) preparar um composto de

fórmula IV; e (b) reagir um composto de fórmula III com um composto de fórmula IV em presença de (i) catalisador sal de cobre (I) e (ii) ligante heteroarila nitrogenoso, opcionalmente em presença de base inorgânica.

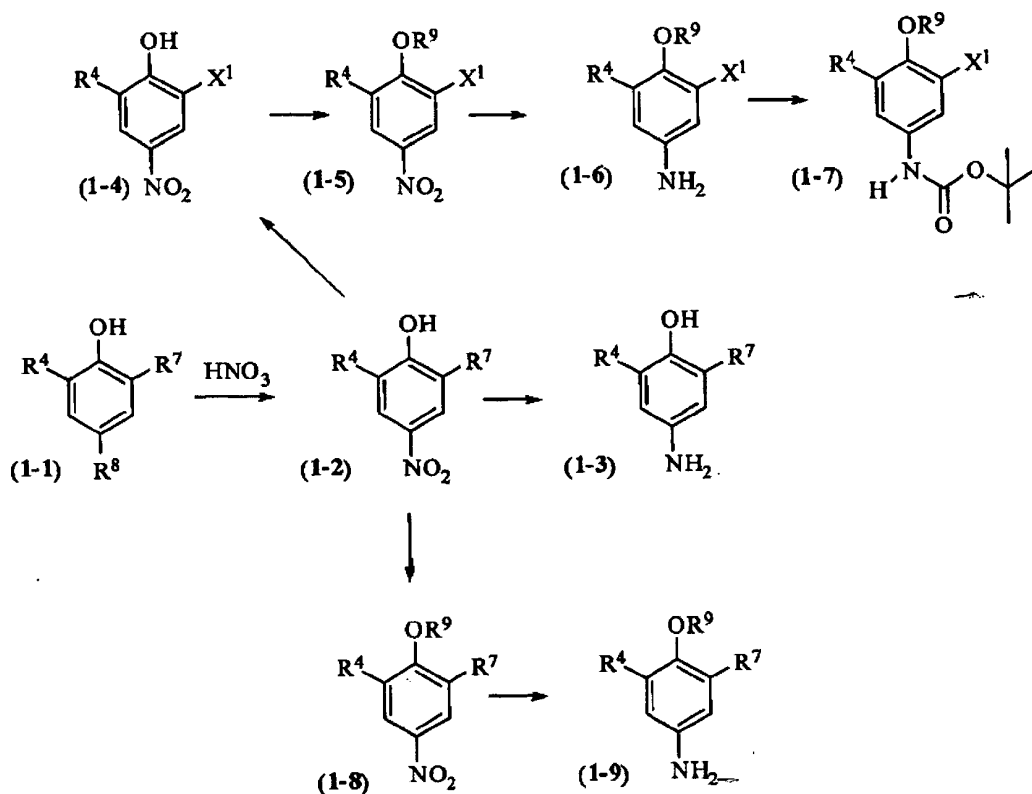
Composto de fórmula IV-I pode ser preparado por, por exemplo, conversão de 2-terc-butilfenil em 2-terc-butil-4,6-diiodofenol (por, por exemplo, reação do mesmo com NaI e NaOCl), e então convertendo o 2-terc-butil-4,6-diiodofenol em 1-terc-butil-3,5-diido-2-metoxibenzeno (por, por exemplo, tratar o mesmo com CH₃I em presença de uma base, tal como, por exemplo, NaOH).



Composto de fórmula IV-Br pode ser preparado por, por exemplo, conversão de 2-terc-butilfenol em 2,4-dibromo-6-terc-butilfenol (por, por exemplo, reação do mesmo com 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona), e então convertendo o 2,4-dibromo-6-terc-butilfenol em 1,5-dibromo-3-terc-butil-2-metoxibenzeno (por, por exemplo, tratar o mesmo com CH₃I em presença de KotBu).

Informação adicional a cerca da preparação dos compostos de fórmulas I e II (e seus sais) é provida na discussão geral e/ou exemplos de sínteses específicas abaixo. Na discussão abaixo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, X¹, e X² têm o significado discutido acima a menos que de outra forma afirmado.

ESQUEMA 1



Composto (1-1), em que R^7 é, por exemplo, hidrogênio ou $-CO_2Me$, e R^8 é, por exemplo, hidrogênio ou t-butila, pode ser tratado com ácido nítrico em solventes tais como, por exemplo, ácido acético ou água em uma temperatura variando de cerca de 0 a cerca de 35°C por cerca de 1 h a cerca de 5 h para prover composto (1-2). Composto (1-2) pode então ser reduzido usando condições conhecidas pelos versados na técnica para fornecer a anilina correspondente (1-3). Condições típicas para esta redução incluem uso de hidrogênio em uma pressão de cerca de 1 a cerca de 5 atmosferas em presença de um catalisador tal como, por exemplo, paládio ou platina ou carvão em um solvente tais como, por exemplo, tetraidrofurano, acetato de etila, etanol, ou hexano em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 1 a cerca de 12 h. Dependendo dos grupos funcionais presentes, um procedimento de redução alternativo pode ser mais apropriado tais como, por exemplo, uso de ferro em pó em presença de um ácido leve tais como, por exemplo, cloreto de amônio ou ácido clorídrico diluído em temperaturas de refluxo em uma mistura de solventes contendo, por exemplo, metanol, água, e/ou tetraidrofurano por cerca de 1 a cerca de 12 h. Outro grupo de condições de redução incluem o uso de boroidreto de sódio em uma mistura de solvente tais como, por exemplo, água e tetraidrofurano. Ainda outro grupo de condições de redução incluem o uso de cloreto de estanho (II) em presença de ácido clorídrico em tais solventes como, por exemplo, água e metanol ou misturas dos mesmos.

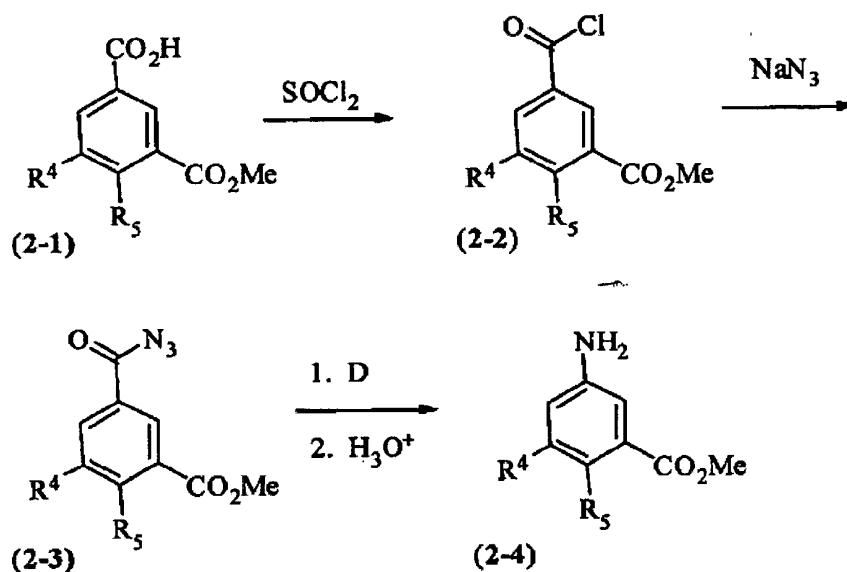
Composto (1-2) pode ser modificado antes da redução. Por exemplo, tratamento de composto (1-2) em que R^7 é hidrogênio, com monocloreto de iodo em uma mistura de metanol e água em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 8 a cerca de

24 h fornece o composto (1-4), em que X^1 é iodo. Alternativamente, composto (1-2) pode ser tratado com hidrobrometo perbrometo de piridina em um solvente tal como, por exemplo, ácido acético na ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 2 a cerca de 16 h para obter composto (1-4), em que X^1 é bromo. Modificações podem ser introduzidas na fração fenol no composto (1-4). Por exemplo, o fenol pode ser alquilado com haletos alquila (por exemplo, metil iodeto), alquil sulfatos (por exemplo, metil sulfato), alquênil haletos (por exemplo, alil brometo), alquênil haletos (por exemplo, propargil brometo) em presença de uma base tais como, por exemplo, carbonato de potássio em acetona, hidreto de sódio em dimetilformamida, ou t-butóxido de potássio em tetraidrofurano, em temperaturas a partir de cerca de 0 a cerca de 35°C por um período de cerca de 1 a cerca de 24 h para obter composto (1-5), em que R^9 é, por exemplo alquila, alquênica ou alquênica. Alternativamente, alquilação pode ser alcançada por uso de um reagente tal como (trimetilsilil) diazometano em solventes tais como, por exemplo, metanol ou t-butil metil éster, ou misturas dos mesmos em um tubo selado a ou perto da temperatura ambiente por cerca de 8 a cerca de 24 h. Composto (1-5) pode subsequentemente ser reduzido a composto (1-6) usando o ferro em pó ou cloreto de estanho (II) nas condições descritas acima. Um procedimento de redução alternativo emprega hidrogenação em aproximadamente 1 pressão atmosfera com um catalisador tal como 5% de platina em sulfeto de carbono em um solvente tal como metanol. Proteção da anilina resultante do composto (1-6) com, por exemplo, um t-butil carbamato pode ser alcançada por tratamento com di-terc-butil dicarbonato em um solvente tal como, por exemplo, tetraidrofurano ou dioxano em uma temperatura de cerca de 50 a cerca de 65°C por cerca de 1 a cerca de 8 h provê o composto (1-7).

Modificações podem ser também ocorrer na fração fenol no composto (1-2). Um versado na técnica pode alquilar o fenol do composto (1-2) usando, por exemplo, as condições descritas acima para obter composto (1-8). Composto (1-8) é transformado em composto (1-9) usando, por exemplo, uma ou mais das condições de redução apropriadas descritas acima.

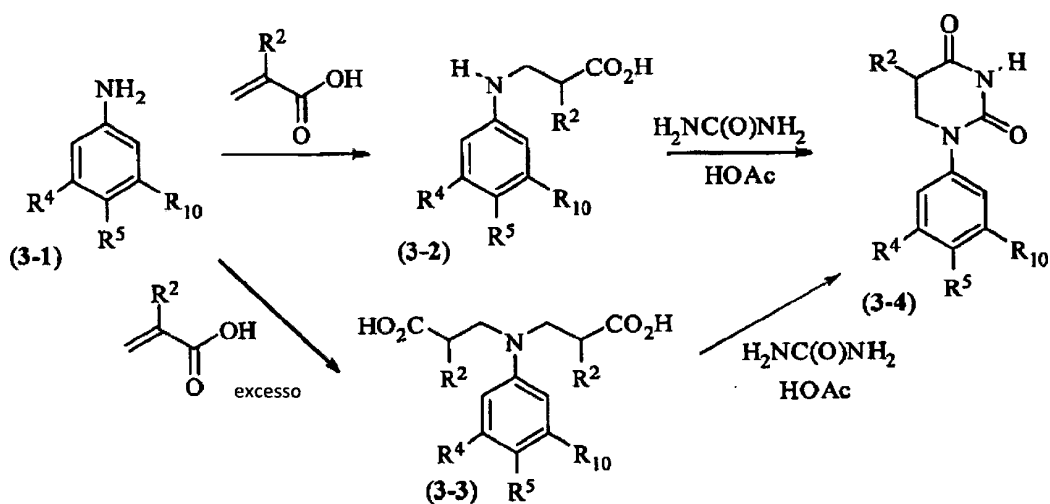
Outra modificação do grupo fenol no composto (1-2) é sulfonilação do composto fornecido (1-8), em que R^9 é alquilsulfonil, carbocíclicasulfonil, ou haloalquilsulfonil. Tal como um composto pode ser preparado por exposição do composto (1-2) para cloretos sulfonila tais como, por exemplo, cloreto de metanosulfonila, cloreto de ciclohexanosulfonila. Cloreto de benzenosulfonila, ou cloreto 3-cloropropano sulfonila em presença de uma base, tais como, por exemplo, trietilamina, diisopropilamina, ou piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 1 a cerca de 24 h. Um versado na técnica pode então transformar composto (1-8) em um composto (1-9) com um grupo apropriado de condições de redução.

ESQUEMA 2



Anilina (2-4) pode ser preparada através do uso do rearranjo Curtius. Para este fim, composto (2-1), em que R^4 não é amino, pode ser tratado em refluxo com cloreto de tionila com uma quantidade de catalisador de dimetilformamida por cerca de 1 a cerca de 4 h para obter ácido clorídrico (2-2). Tratamento com cloreto de tionila em temperatura de refluxo em solventes tais como, por exemplo, clorofórmio ou tolueno também forneceu composto (2-2). Composto (2-2) pode ser reagido com uma solução aquosa de azida de sódio em um solvente tal como, por exemplo, acetona por cerca de 1 a cerca de 8 h para prover azida acila (2-3). Composto (2-3) pode então passar por rearranjo Curtius em solventes de refluxo tais como dioxano ou tolueno. O isocianato intermediário é hidrolisado com um ácido aquoso tal como ácido clorídrico diluído tal como dimetoxietano para prover composto (2-4).

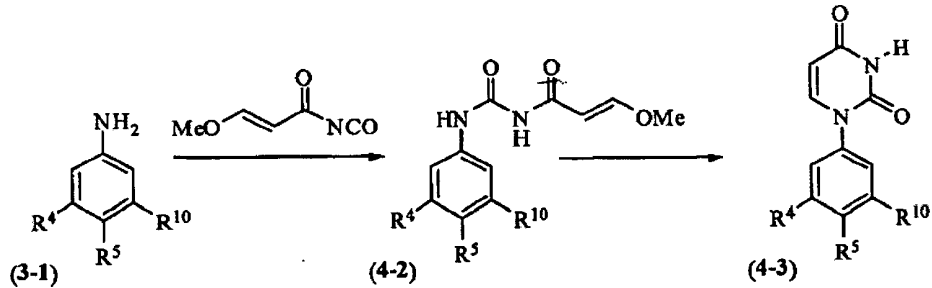
ESQUEMA 3



Composto (3-1), em que R^{10} é, por exemplo, hidrogênio, bromo, iodo, ou $-\text{CO}_2\text{Me}$, pode ser tratado com um ácido acrílico ou puro ou perto da temperatura ambiente em um solvente tal como, por exemplo, tolueno e aquecido em refluxo por um período de cerca de 15 a cerca de 48 h para suprir o composto (3-2). Quando excesso de um ácido acrílico é

usado, composto (3-3) é produzido. Composto (3-2) ou (3-3) pode ser tratado com uréia em um solvente tal como, por exemplo, ácido acético em cerca de 100 a cerca de 120°C por cerca de 2 a cerca de 48 h para suprir composto (3-4).

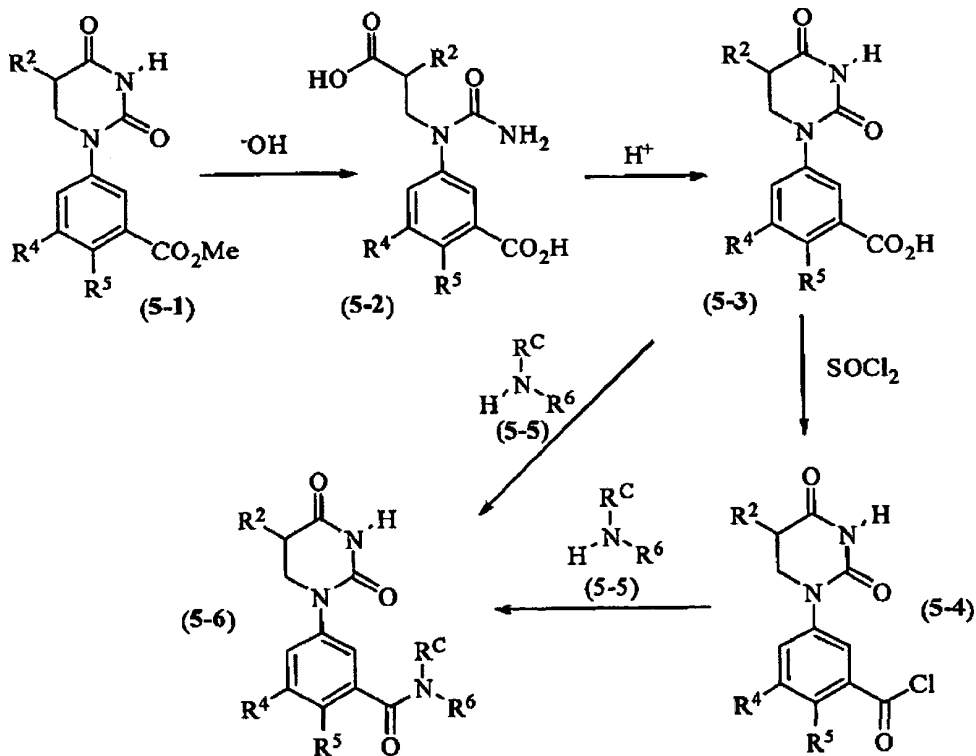
ESQUEMA 4



- 5 Composto (4-2) pode ser preparado a partir do composto (3-1) dissolvido em solventes tais como, por exemplo, dimetilformamida ou dimetilacetamida pela adição de uma solução benzeno de (E)-3-metoxiacrilóil isocianato (preparada como descrito por Santana, L.; et al, J Heterocyclil Chem. 1999, 36, 293-295) em uma temperatura de cerca de -40 a cerca de -15°C sob uma atmosfera inerte e então aquecendo para temperatura ambiente
- 10 para a partir de cerca de 30 min a cerca de 4 h. Composto (4-2) pode ser tratado com um ácido tal como, por exemplo, ácido sulfúrico em misturas de água e etanol em uma temperatura variando de cerca de 90 a cerca de 110°C por cerca de 1 a cerca de 8 h para suprir composto (4-3). Alternativamente, composto (4-2) pode ser ciclizado para uracila (4-3) sob as condições básicas descritas por Ueno, Y.; et al. J. Org. Chem. 70:7925-7935 (2005).

15

ESQUEMA 5



Composto (5-1) pode ser hidrolisado com uma base tal como, por exemplo, hidróxi-
do de sódio, hidróxido de lítio, ou hidróxido de potássio em um solvente tal como, por exem-
plo, metanol, etanol ou tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos. A mistura reacional resul-
tante pode ser agitada por um período de cerca de 6 a cerca de 48 h em temperatura ambi-
5 ente. Acidificação com um ácido aquoso diluído fornece composto (5-2), onde o éster tem
sido hidrolisado e o anel tetraidropirimidina aberto.

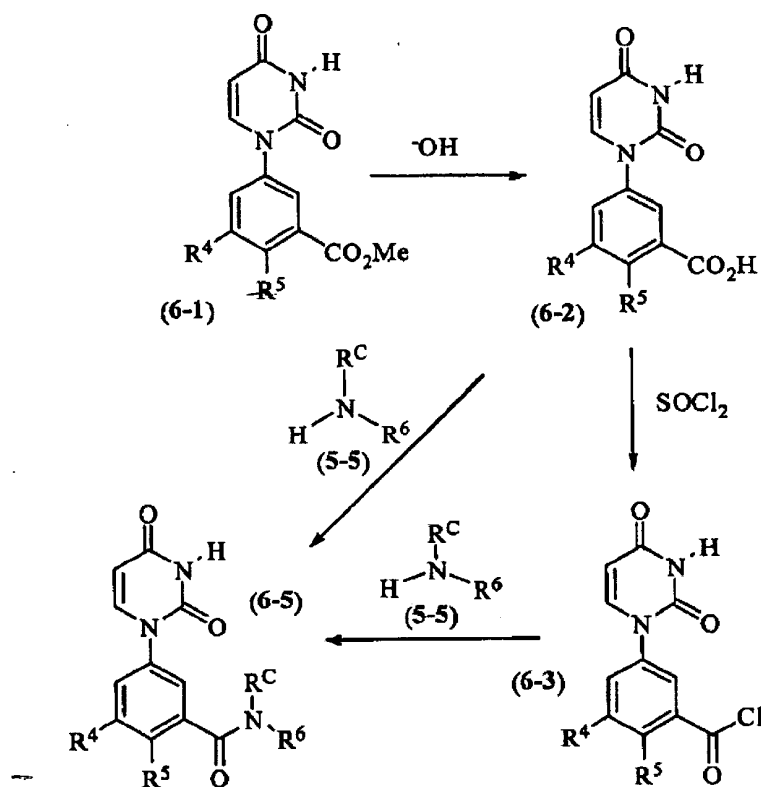
Ciclização do composto (5-2) para o composto (5-3) pode ser realizada por trata-
mento com um ácido forte tal como, por exemplo, ácido clorídrico concentrado em uma tem-
peratura variando de cerca de 90 a cerca de 120°C por um período de cerca de 1 a cerca de
10 3 h. Composto (5-3) pode ser tratado em cloreto de tionila em refluxo, com ou sem uma
quantidade catalítica de dimetilformamida, por cerca de 1 a cerca de 4 h para liberar ácido
clorídrico (5-4). Tratamento com cloreto de tionila em temperatura de refluxo em solventes
tais como, por exemplo, clorofórmio ou tolueno também fornece composto (5-4).

Composto (5-4) pode ser tratado com uma amina ou o sal correspondente (5-5) em
15 solventes tais como, por exemplo, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, ou dicloro-
metano opcionalmente em presença de uma base tal como, por exemplo, piridina, trietilami-
na, ou diisopropiletilamina em temperaturas variando a partir de ou perto da ambiente para
cerca de 100°C por entre cerca de 1 e cerca de 24 h para obter composto (5-6).

Alternativamente, composto (5-3) pode ser convertido diretamente ao composto (5-
20 6) por reação com uma quantidade equimolar de amina (5-5) com um reagente acoplador tal
como, por exemplo, cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCI), hexafluorofosfato de O-
(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU), ou tetrafluorborato de O-
benzotriazol-1-il- N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) junto com um auxiliar acoplador tal co-
mo, por exemplo, 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAT) ou hidrato 1-hidroxibenzotriazol
25 (HOBT) em presença ou ausência de uma base tal como, por exemplo, N-metil-morfolina,
diisopropiletilamina em solventes tais como, por exemplo, tetraidrofurano, N,N-
dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, piridina, e clorofórmio. Reações típicas podem ser
realizadas entre cerca de 0 a cerca de 65°C ou podem ser realizadas em um reator de mi-
croondas para facilitar o acoplamento.

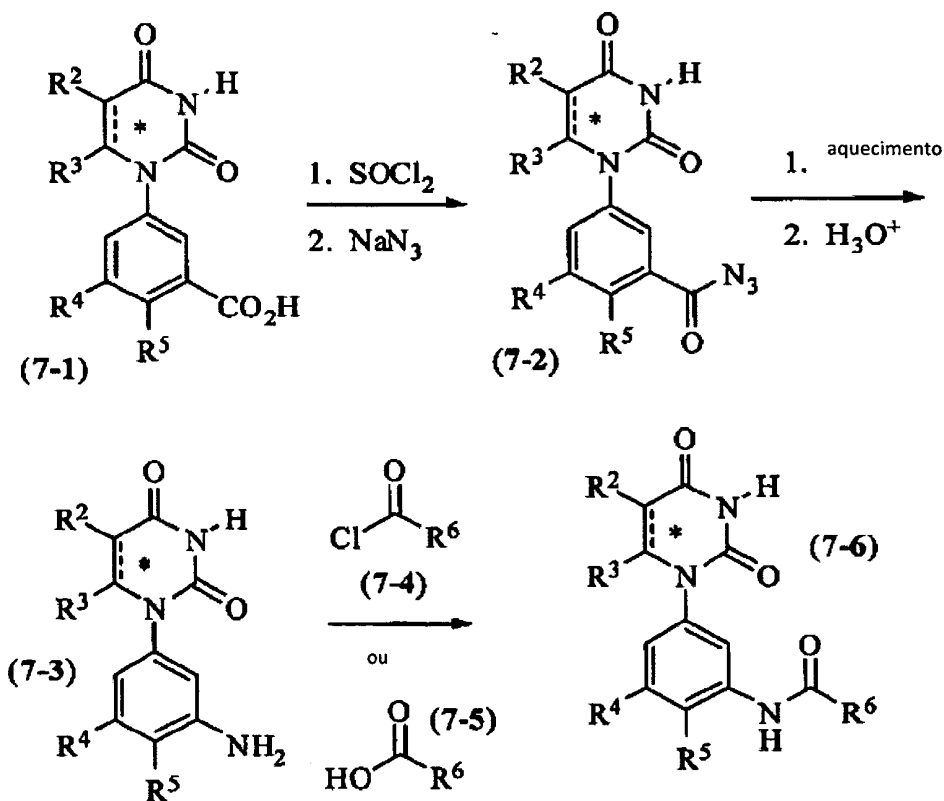
30

ESQUEMA 6



Composto (6-1) pode ser convertido a composto (6-5) usando as transformações descritas no Esquema 5 acima.

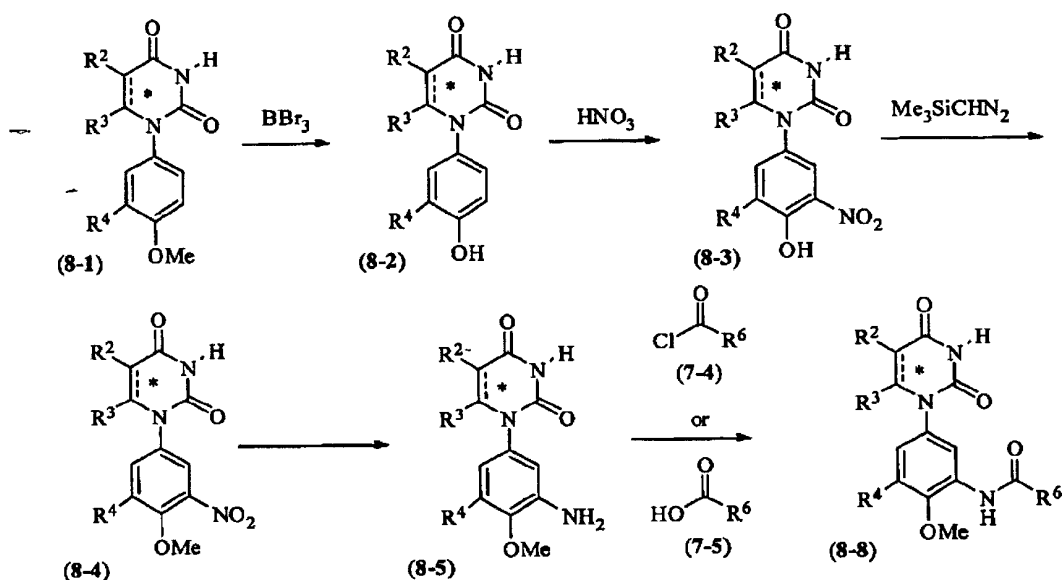
ESQUEMA 7



Composto (7-1) pode ser convertido a acil azida (7-2) em um processo de dois pas-

5 sos. Primeiro, composto (7-1) pode ser tratado em cloreto de tionila em refluxo com ou sem uma quantidade catalítica de dimetil-formamida por cerca de 1 a cerca de 4 h para distribuir ácido clorídrico correspondente. Tratamento com cloreto de tionila em temperatura de refluxo em solventes tais como, por exemplo, clorofórmio ou tolueno também fornece o ácido clorídrico desejado. O ácido clorídrico pode ser reagido com uma solução aquosa de azida sódica em um solvente tal como, por exemplo, acetona por cerca de 1 a cerca de 8 h para prover acil azida (7-2). Composto (7-2) pode então passar por rearranjo Curtius em solventes de refluxo tais como, por exemplo, dioxano ou tolueno. O isocianato intermediário é hidrolisado com um ácido aquoso tais como, por exemplo, ácido clorídrico diluído em um solvente tais como, por exemplo, dimetoxietano para prover composto (7-3). Composto (7-3) pode ser convertido a composto (7-6) usando ou ácido clorídrico (7-4) ou ácido carboxílico (7-5) e a ligação amida formando condições descritas nos Esquemas 5 e 6.

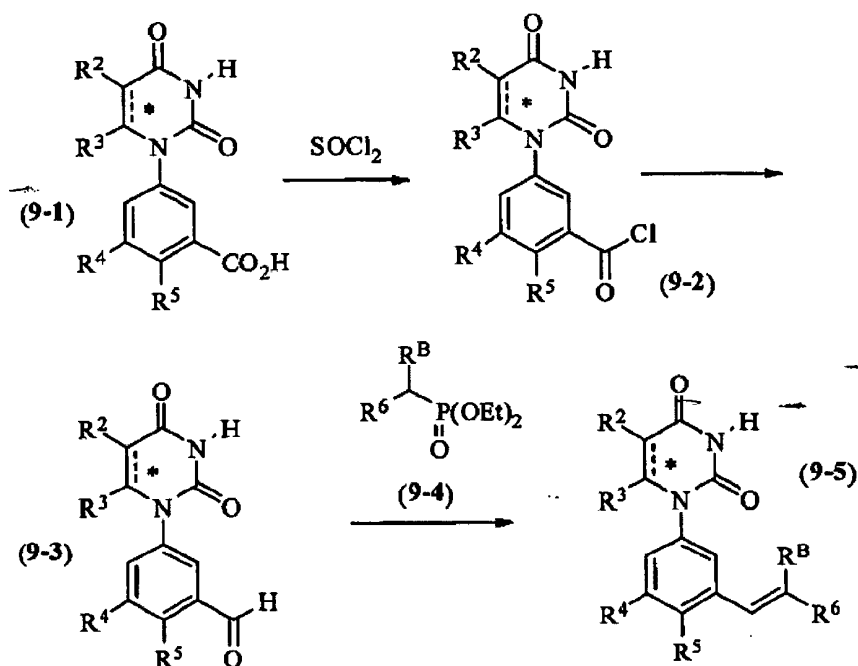
ESQUEMA 8



15 Composto (8-1) pode ser ativado por nitração por remoção do grupo metila com B-
 Br₃ inicialmente adicionado a cerca de 0°C e então deixado em refluxo por cerca de 10 a
 cerca de 24 h tal como, por exemplo, diclorometano para prover compost (8-2). O fenol (8-2)
 pode ser tratado com ácido nítrico em ácido acético por um período de 1 a cerca de 10 h em
 ou perto da temperatura ambiente para fornecer composto (8-3). Composto (8-3) é então
 convertido ao metil éter correspondente (8-4) por tratamento com uma solução de (trimetilsilil)diazometano em tetraidrofurano em um solvente tal como, por exemplo, metanol ou uma
 20 mistura de metanol e tetraidrofurano em ou perto da temperatura ambiente por cerca de 8 a
 cerca de 24 h. Composto (8-4) pode ser reduzido ao composto (8-5) usando um grupo de
 condições de redução descritas no Esquema 1 e adequadas para os grupos funcionais presentes. Composto (8-5) pode ser convertido no composto (8-8) por acoplamento com ácido
 25 clorídrico (7-4) ou ácido carboxílico (7-5) usando condições para formação da ligação amida

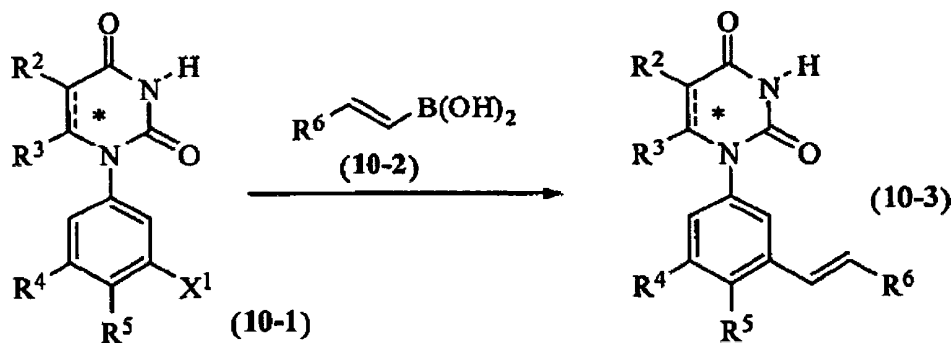
descritas nos Esquemas 5 e 6.

ESQUEMA 9



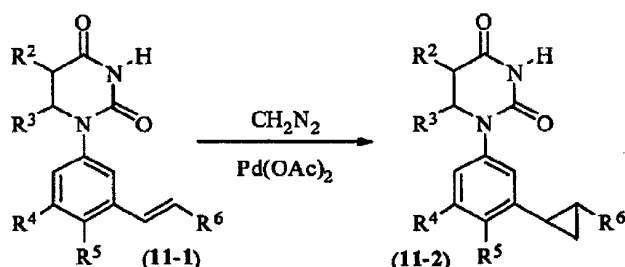
Composto (9-1) pode ser tratado em refluxo com cloreto de tionila por cerca de 1 a cerca de 4 h para obter ácido clorídrico (9-2). Tratamento com cloreto de tionila em temperatura de refluxo em solventes tais como, por exemplo, clorofórmio ou tolueno também fornecem compostos (9-2). Composto (2) é convertido ao aldeído correspondente (9-3) por redução com hidreto tri-*t*-butoxialumínio de lítio em um solvente tal como, por exemplo, tetraidrofurano a cerca de $-78^\circ C$ por cerca de 1 a cerca de 8h. A redução pode também ser alcançada por tratamento com cloreto de índio e hidrato de tributiltino em presença de trifenilfosfina em um solvente tal como tetraidrofurano ou tolueno em temperaturas a partir de cerca de -40 a cerca de $0^\circ C$. Composto (9-3) pode ser tratado com composto (9-4) em presença de uma base tal como *o*-butóxido de potássio em um solvente tal como diclorometano em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 1 a cerca de 8 h para prover composto (9-5).

ESQUEMA 10



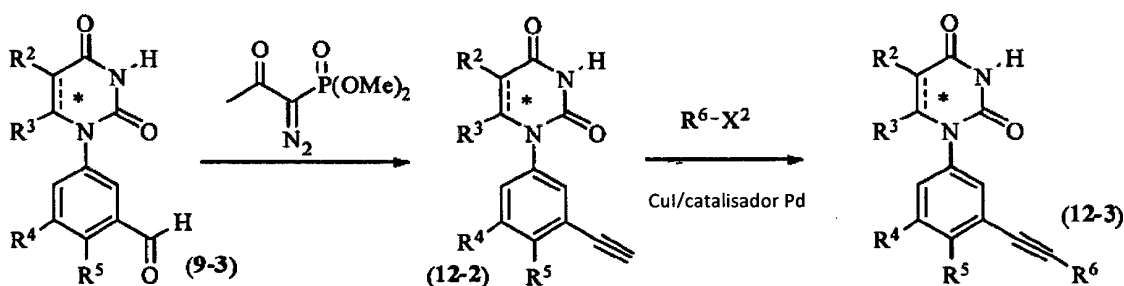
Composto (10-1), em que X^1 é halo (por exemplo, bromo, iodo) pode passar pela reação Suzuki com ácido vinil borônico (10-2) para prover composto (10-3). A reação tipicamente requer o uso de uma base e um catalisador. Exemplos de bases incluem, por exemplo, carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de céσιο, e fluoreto de céσιο. Exemplos de catalisadores incluem, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio (o), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (II), tetrakis(trifenilfosfino)paládio, dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno] paládio (II), ou dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II) diclorometano aduzido. A reação pode ser conduzida em um solvente tal como, por exemplo, água, dioxano, dimetoxietano, dimetilformamida, tolueno, etanol, tetraidrofurano e semelhantes ou misturas dos mesmos. A reação pode ser conduzida em temperaturas ambiente ou elevadas.

ESQUEMA 11



Composto (11-1) pode ser convertido ao composto (11-2) por tratamento com diazometano em um solvente tal como, por exemplo, tetraidrofurano em presença de acetato de paládio em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 30 min a cerca de 4 h.

ESQUEMA 12



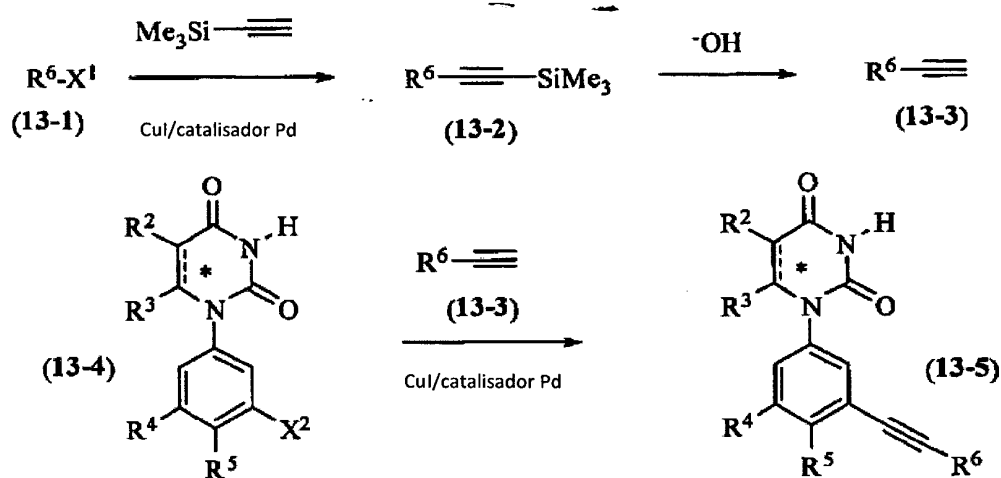
Composto (9-3) pode ser tratado com dimetil 1-diazo-2-oxopropilfosfonato (preparado como descrito por Ohira, S., Syn, Comm. 19:561-564 (1989)) em presença de uma base do tipo carbonato de potássio em um solvente tal como, por exemplo, metanol por cerca de 8 a cerca de 24 h em ou perto da temperatura ambiente para fornecer alquino (12-2). Composto (12-2) é então tratado com R^6-X^2 , em que X^2 é iodo, bromo ou -O-trifato, em presença de iodeto de cobre (I), catalisador paládio, base, e opcionalmente trifenilfosfino adicional em uma atmosfera inerte para prover composto (12-3). Catalisador paládio adequado

inclui, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio (0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio, (II), ou tetrakis(trifenilfosfina)paládio. Bases, que podem ser usadas incluem, por exemplo, trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio opcionalmente em presença de brometo de tetrabutilamônio, e bicarbonato de sódio.

5 Solventes que podem ser usados incluem, por exemplo, acetonitrila, dimetilformamida, água, dioxano, e tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos. A reação pode ser conduzida a partir da temperatura ambiente para a temperatura de refluxo dos solventes por cerca de 1 a cerca de 48 h. Aquecimento a cerca de 50 a cerca de 120°C em um reator de microondas a partir de entre 5 e cerca de 15 min também provê composto (12-3).

10

ESQUEMA 13



15

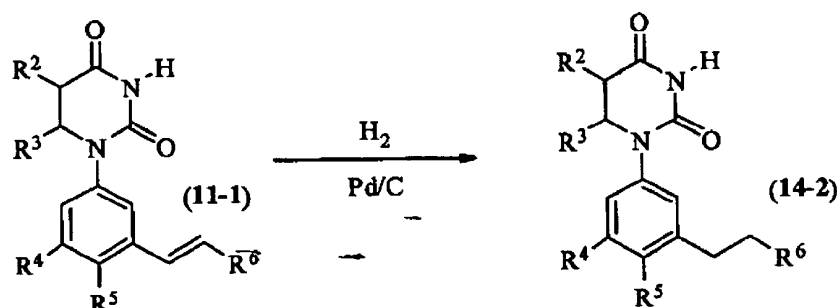
Composto (13-1), em que X^1 é bromo ou iodo, pode ser reagido em uma atmosfera inerte com (trimetilsilil)acetileno em presença de um catalisador tal como, por exemplo, acetato de paládio/trifenilfosfina ou iodeto de cobre/cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e uma base tal como, por exemplo, trietilamina em um solvente tal como, tolueno ou acetonitrila para fornecer composto (13-2). A reação pode ser aquecida a cerca de 70°C a cerca de 100°C opcionalmente em um tubo selado por um período de cerca de 30 min a cerca de 48 h. Composto (13-2) é convertido ao composto (13-3) por tratamento com uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio ou hidróxido de potássio em um solvente tal como, por exemplo, metanol em temperatura ambiente. Composto (13-3) é reagido com composto

20 (13-4), em que X^2 é bromo ou iodo, em presença de iodeto de cobre (I), catalisador paládio, base, e opcionalmente trifetilfosfina adicional em uma atmosfera inerte para prover composto (13-5). Catalisador paládio adequado inclui, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio (0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), ou tetrakis(trifenilfosfina)paládio. Bases, que podem ser usadas

25 incluem, por exemplo, trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio opcionalmente em presença de brometo de tetrabutilamônio, e bicarbonato de sódio. Solventes que podem ser usados incluem, por exemplo, acetonitrila, dimetilformamida, água,

dioxano, e tetrahydrofurano, ou misturas dos mesmos. A reação pode ser conduzida por cerca de 40°C a temperatura de refluxo dos solventes por cerca de 15 min a cerca de 48 h. Aquecimento em microondas em cerca de 50°C a cerca de 120°C a partir de entre cerca de 5 e cerca de 15 min é um processo de aquecimento alternativo para prover composto (13-5).

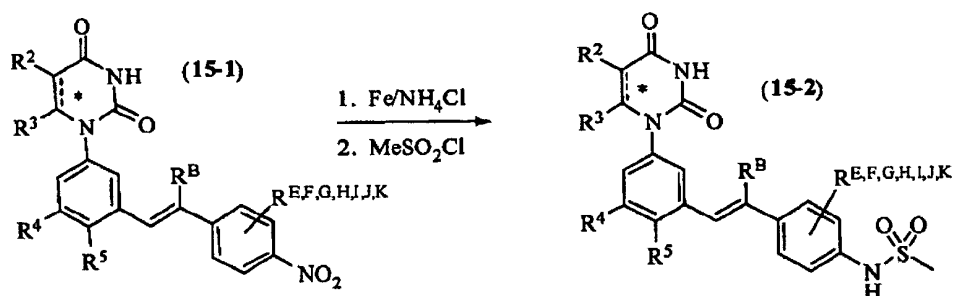
5 ESQUEMA 14



Composto (11-1) é reduzido para fornecer composto (14-2). Condições típicas para esta redução incluem uso de hidrogênio em uma pressão de cerca de 1 a cerca de 5 atmosferas em presença de um catalisador tal como, por exemplo, paládio ou platina em carvão em um solvente tal como, por exemplo, tetrahydrofurano, acetato de etila, etanol, ou hexano ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 1 a cerca de 12 h.

10

ESQUEMA 15

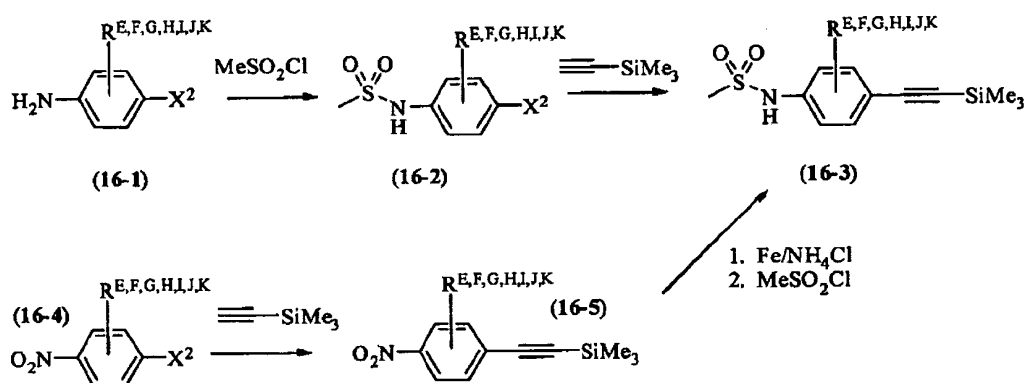


Composto (15-1) pode ser convertido em uma sequência de dois passos ao composto (15-2). O passo inicial envolve redução da fração nitro aromática com ferro em pó em presença de um ácido leve tal como, por exemplo, cloreto de amônio ou ácido clorídrico diluído em temperaturas a partir de cerca de 60 a cerca de 80°C em uma mistura de solventes contendo, por exemplo, metanol, água, e tetrahydrofurano por cerca de 1 a cerca de 12 h. O segundo passo consiste de anilina, preparada no primeiro passo, para cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tal como piridina em um solvente tal como diclorometano em ou perto da temperatura ambiente.

15

20

ESQUEMA 16



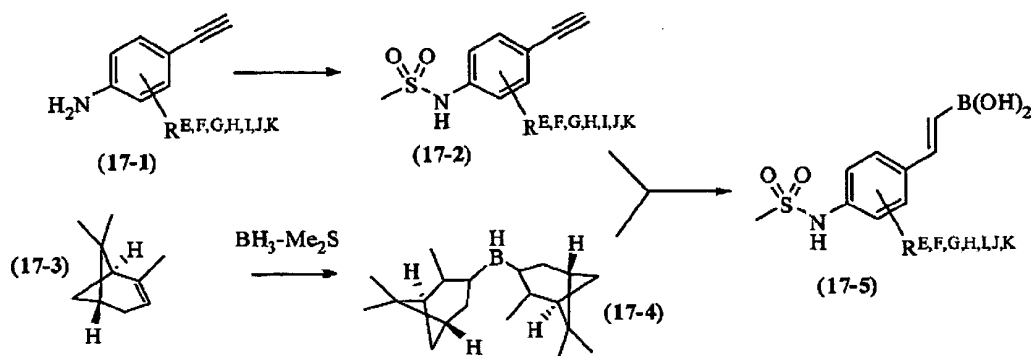
Anilina (16-1) e composto nitro aromático (16-4), em que X² é, por exemplo, bromo, iodo ou triflato, pode ser convertido ao composto (16-3). Composto (16-1) pode ser transformado em composto (16-2) por tratamento com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tal como piridina em um solvente tal como diclorometano. Então composto (16-2) é convertido ao composto (16-3) por tratamento em uma atmosfera inerte com (trimetilsilil)acetileno em presença de um catalisador tal como, por exemplo, acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) em combinação com iodeto de cobre (I) e, quando X² é bromo, trifenilfosfina, e uma base tal como, por exemplo, trietilamina em um solvente tal como tolueno ou acetonitrila em aproximadamente 80°C.

Composto de fórmula (16-4) pode ser reagido em uma atmosfera inerte com (trimetilsilil)acetileno em presença de um catalisador tal como, por exemplo, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)/iodeto de cobre (I) e uma base, tal como, por exemplo, trietilamina em um solvente tal como, por exemplo, acetonitrila a aproximadamente 80°C para dar composto (16-5). Composto (16-5) pode ser convertido ao composto (16-3) em uma sequência de dois passos. O passo inicial envolve redução da fração nitro aromática com ferro em pó em presença de um ácido leve tal como, por exemplo, cloreto de amônio ou ácido clorídrico diluído em temperaturas de cerca de 60 a cerca de 80°C em uma mistura de solventes contendo, por exemplo, metanol, água, e tetraidrofurano por cerca de 1 a cerca de 12h. O segundo passo consiste de exposição da anilina, preparada no primeiro passo, ao cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tal como piridina em um solvente tal como diclorometano em ou perto da temperatura ambiente.

Remoção do grupo trimetilsilil do composto (16-3) é realizada como descrito para a produção do composto (13-3) no Esquema 13 acima.

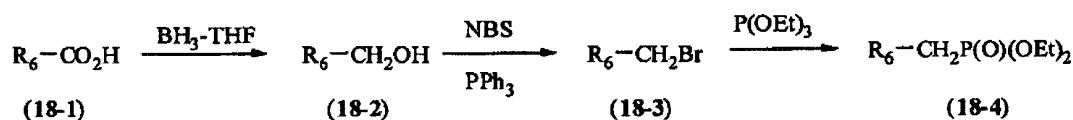
25

ESQUEMA 17



Composto (17-1) pode ser mesilado para prover composto (17-2) por tratamento com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tal como, por exemplo, piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano. Composto (17-3) pode ser exposto ao complexo borano dimetil sulfeto em um solvente tal como, por exemplo, tetrahidrofurano em aproximadamente cerca de 0 a cerca de 10°C para fornecer o composto (17-4). Compostos (17-2) e (17-4) podem ser combinados com acetaldeído em tetrahidrofurano em refluxo. Tratamento subsequente com água em temperatura ambiente produz composto (17-5).

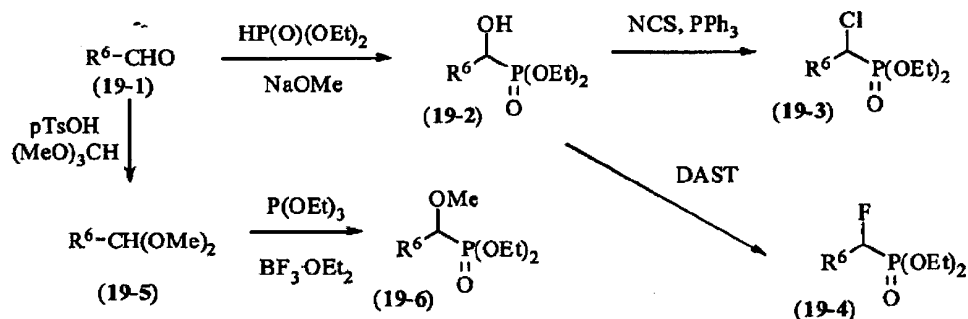
ESQUEMA 18



Ácido carboxílico (18-1) pode ser reduzido com complexo boro tetrahidrofurano com aquecimento para prover álcool (18-2). Composto (18-2) é convertido ao correspondente bromo (18-3) com N-bromosuccinimida e trifetilfosfina em solventes tal como, por exemplo, diclorometano em temperatura ambiente em várias horas. Tratamento do composto (18-3) com trietil fosfito em cerca de 120°C por cerca de 1 a cerca de 3 h fornece composto (18-4). Composto (18-4) pode ser usado, por exemplo, para fazer composto (9-5) como descrito no

Esquema 9.

ESQUEMA 19



Benzaldeído (19-1) pode ser tratado com fosfonato de dietila em presença de uma base tal como, por exemplo, metóxido de sódio em um solvente tal como, por exemplo, metanol em temperatura ambiente para prover composto (19-2). Composto (19-2) pode ser

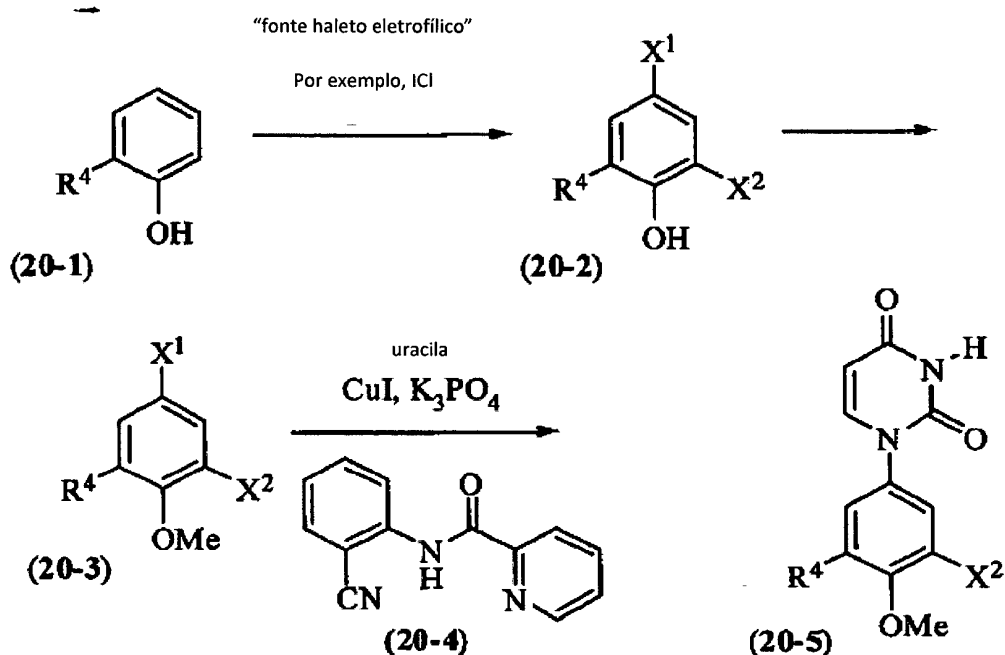
tratado com N-clorosuccinimida e trifetilfosfina em diclorometano em temperatura ambiente para produzir composto (19-3). Composto (19-2) pode também ser reagido com trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) para fornecer composto (19-4).

Composto (19-1) pode também ser tratado com ácido p-toluenosulfônico e ortoformato de trimetila em metanol a cerca de 50°C para prover acetal (19-5). Composto (19-5) pode ser convertido ao composto (19-6) por exposição a trietil fosfito e trifluoreto dietil eterato de boro a cerca de -20°C a cerca de temperatura ambiente.

Compostos (19-3), (19-4), e (19-6) podem ser usados, por exemplo, para fazer composto (9-5) como descrito no Esquema 9.

10

ESQUEMA-20



15

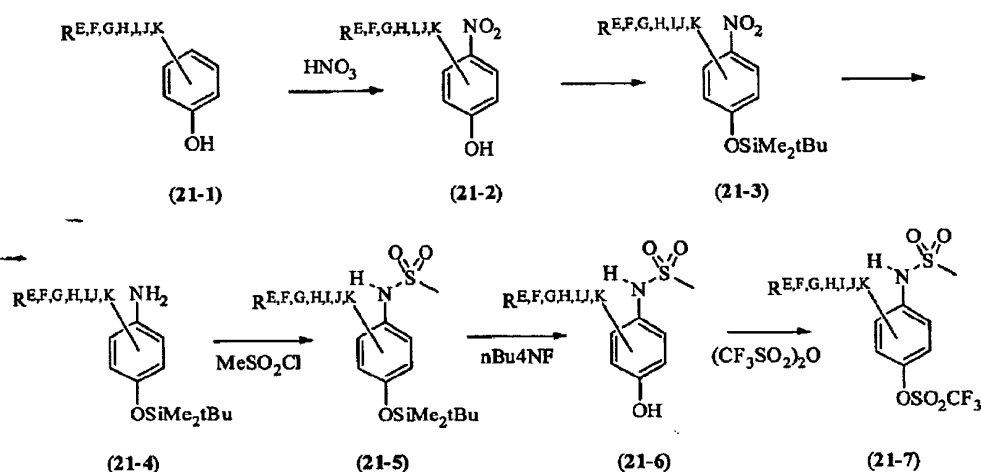
Fenol (20-1), em que R⁴ é outro que amino, é tratado com uma fonte de haleto eletrofilico, tal como, por exemplo, monocloreto de iodo para prover composto dialogenado (20-2), em que X¹ e X² são independentemente bromo ou iodo. Composto (20-2) é transformado a composto (20-3) por reação de uma gente alquilante tal como, por exemplo, sulfato de metila com uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio em acetona em refluxo. Alternativamente, iodeto de metila em presença de uma base tal como, por exemplo, t-butóxido de potássio em um solvente tal como, por exemplo, tetraidrofurano, ou dimetilformamida também fornece composto (20-3). Em ainda outra alternativa, composto (20-2) pode ser metilado com (trimetilsilil)diazometano em um solvente tal como, por exemplo, t-butil metil éter. Composto (20-3) pode ser reagido com uracila, ligante (20-4), iodeto de cobre (I), e fosfato de potássio em dimetil sulfóxido em cerca de 40°C a cerca de 100°C para fornecer composto (20-5).

20

Por exemplo, quando em composto (20-3), R⁴ é terc-butila, X¹ é iodo, e X² é iodo ou

bromo, composto (20-3) pode ser agitado com uracila e composto (20-4) em presença de CuI e K_2PO_4 em DMSO por cerca de 15 a cerca de 24 h em cerca de 60°C para fornecer composto (20-5). Alternativas ao ligante (20-4) para fazer (20-5) são 8-hidroxiquinilina e 2-(2-piridil)-benzimidazol.

5 ESQUEMA 21



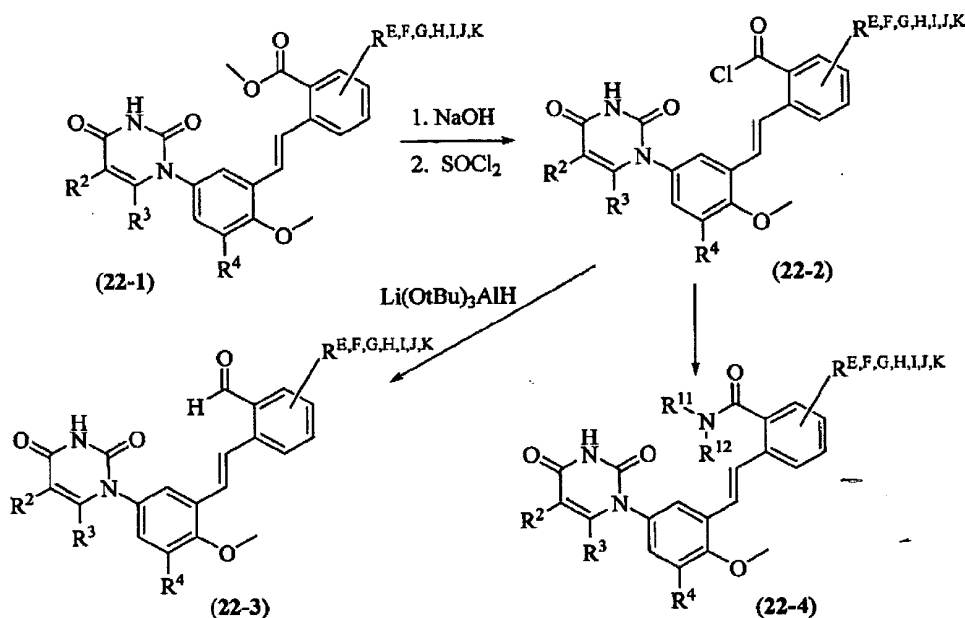
Composto (21-1) pode ser nitrado com ácido nítrico em ácido acético em uma temperatura variando de cerca de 10 a cerca de 15°C para dar composto (21-2). A fração fenol do composto (21-2) pode ser protegida como um éter silil, por exemplo, éter t-butildimetilsilil, por tratamento com um cloreto de silil tal como, por exemplo, cloreto de t-butil dimetilsilil e imidazol em um solvente tal como, por exemplo, dimetil formamida em temperatura ambiente para fornecer composto (21-3). Composto (21-3) pode então ser reduzido usando condições conhecidas pelos versados na técnica para fornecer a anilina correspondente (21-4).

Condições típicas para esta redução incluem uso de hidrogênio em uma pressão de cerca de 1 a cerca de 5 atmosferas em presença de um catalisador tal como, por exemplo, paládio ou platina em carvão em um solvente tal como, por exemplo, tetraidrofurano, acetato de etila, etanol, metanol, ou hexano em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 1 a cerca de 12 h. Dependendo dos grupos funcionais presentes, um procedimento de redução alternativo pode ser mais apropriado tal como, por exemplo, usar ferro em pó em presença de um ácido leve tal como, por exemplo, cloreto de amônio ou ácido clorídrico diluído em temperaturas em refluxo em uma mistura de solventes contendo, por exemplo, metanol, água, e tetraidrofurano por cerca de 1 a cerca de 12 h.

Anilina (21-4) pode então ser sulfonada com cloreto de metanosulfonila em presença de piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano. O material de partida e reagentes é combinado em cerca de 0°C e então permitido gradualmente aquecer a temperatura ambiente por um curso de reação para fornecer composto (21-5). O grupo protetor éter silil é removido sob condições familiares a um versado na técnica. Por exemplo, fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano em temperatura ambiente transforma composto (21-

5) em composto (21-6). O grupo fenol do composto (21-6) pode ser sulfonilado com trifluorometanosulfônico anidro em presença de uma base tal como, por exemplo, piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano em temperatura ambiente para prover composto (21-7). Composto (21-7) pode ser usado como descrito no Esquema 12 para fazer composto (12-3).

ESQUEMA 22

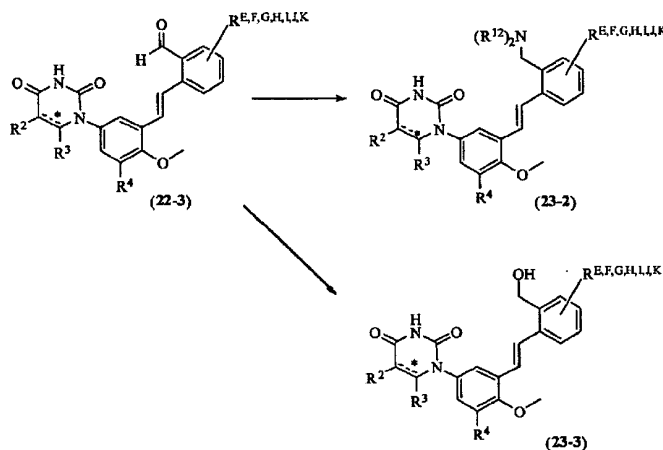


Composto (22-1) é convertido em composto (22-2) em uma sequência de dois passos. Primeiro, composto (22-1) pode ser hidrolisado com uma base tal como, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, ou hidróxido de potássio em um solvente tal como, por exemplo, metanol, etanol, ou tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos. A mistura reacional resultante pode ser agitada por um período de cerca de 6 a cerca de 48 h em temperatura ambiente. Segundo, o ácido carboxílico intermediário é tratado em refluxo com cloreto de tionila com ou sem uma quantidade catalítica de dimetilformamida por cerca de 1 a cerca de 4 h para liberar ácido clorídrico (22-2). Tratamento com cloreto de tionila em temperatura refluxo em solventes tais como, por exemplo, clorofórmio ou tolueno também fornecem composto (22-2). Tratamento com ácido carboxílico com cloreto de oxalil em diclorometano com uma quantidade catalítica de dimetilformamida também fornece composto (22-2).

Composto (22-2) pode ser tratado com uma amina ou sal correspondente em um solvente tal como, por exemplo, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, ou diclorometano opcionalmente em presença de uma base tal como, por exemplo, piridina, trietilamina ou diisopropilamina em temperaturas variando de em ou perto da ambiente a cerca de 100°C por entre cerca de 1 e cerca de 24 h para prover composto (22-4) em que R¹¹ e R¹² são independentemente hidrogênio ou R^F, ou tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados a partir de um heterociclila de 5-6 membros ou um heterociclila de 2 anéis fusionados.

Composto (22-2) é convertido ao aldeído correspondente (22-3) por redução com hidreto tri-t-butoxialumínio de lítio em um solvente tal como, por exemplo, tetraidrofurano em cerca de -60°C a cerca de 78°C .

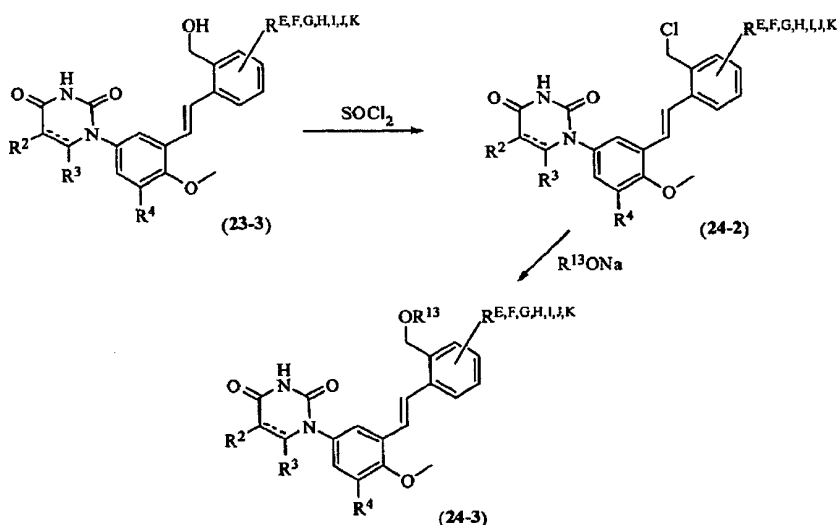
ESQUEMA 23



- 5 Composto (22-3) pode ser convertido a composto (23-2) em que R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogênio ou R^F , ou tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um heterociclila de 5-6 membros ou um heterociclila de 2 anéis fusionados pelo tratamento com uma amina, $N(R^{11})(R^{12})$, em presença de um redutor tal como, por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoboroidreto de sódio em um solvente tal como, por exemplo, metanol, etanol, diclorometano, dimetilacetamida, ou dimetilformamida por um período de cerca de 1 a cerca de 24 h. A reação sempre procede melhor em um pH ácido que pode ser mantido pela adição de ácido acético ou ácido clorídrico.
- 10

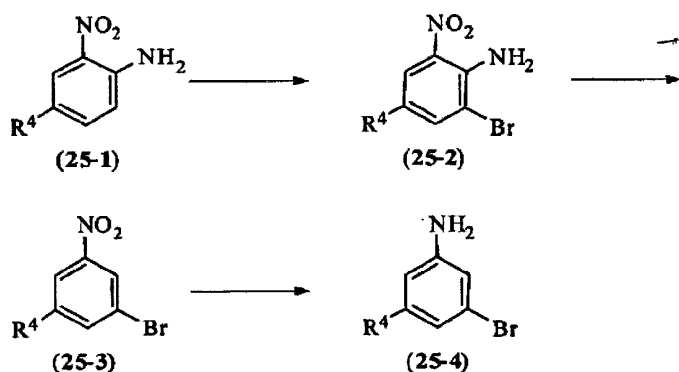
- 15 Composto (22-3) pode também ser convertido a composto (23-3) pela redução com hidreto tri-t-butoxialumínio de lítio em um solvente tal como tetraidrofurano em temperatura ambiente.

ESQUEMA 24



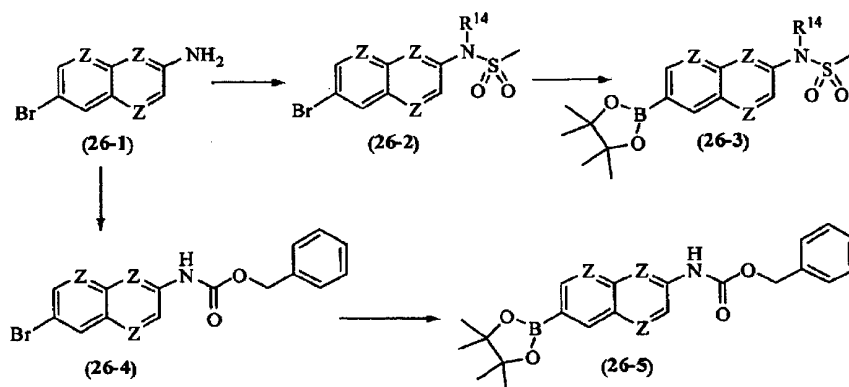
Composto (23-3) pode ser convertido ao composto de fórmula (24-2) por tratamento com cloreto de tionila em diclorometano em temperatura ambiente. Composto (24-2) pode ser tratado com um alcóxido de sódio, $R^{13}O^-Na^+$, em uma solução aquecida do álcool correspondente para prover composto (24-3), em que R^{13} é hidrogênio ou R^F .

5 ESQUEMA 25



Composto (25-1) pode ser brominado por tratamento com, por exemplo, hidrobrometo perbrometo piridínio em um solvente tal como, por exemplo, ácido acético em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 1 a cerca de 8 h para dar composto (25-2). O grupo amino do composto (25-2) pode ser removido por exposição ao t-butil nitrito em um solvente tal como, por exemplo, dimetilformamida em uma temperatura inicialmente ambiente e então aumentada para variar de cerca de 50 a cerca de 65°C para dar composto (25-3). Alíquotas adicionais de t-butila nitrito podem ser adicionadas em temperatura ambiente seguido por aquecimento até a transformação estar completa. Composto (25-3) pode ser reduzido a composto (25-4) por, por exemplo, tratamento com ferro e cloreto de amônio.

15 ESQUEMA 26



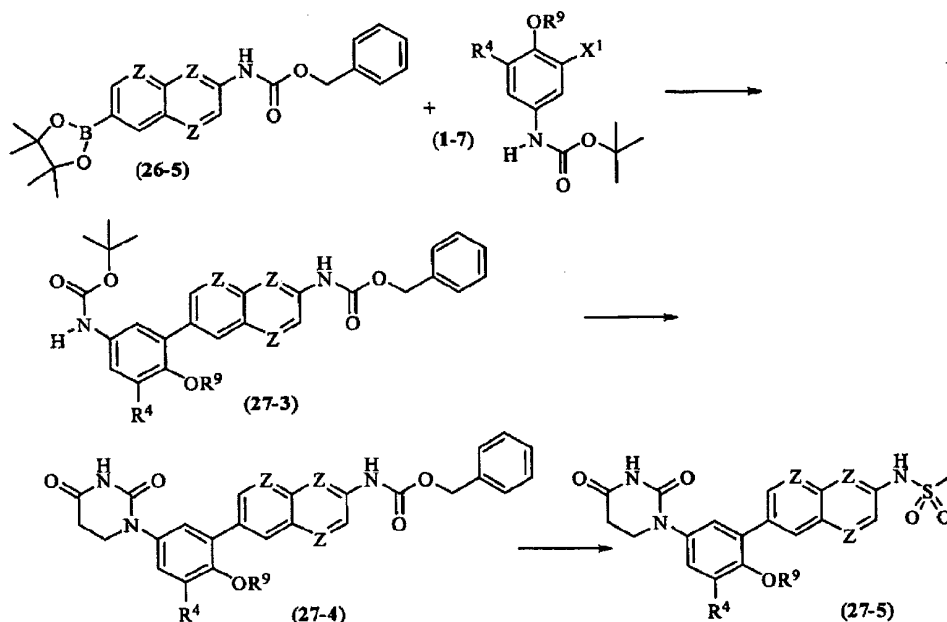
Composto (26-1), em que cada Z é independentemente N ou CH pode ser convertido a um éster de ácido bórico para uso nas reações Suzuki. Por exemplo, composto de fórmula (26-1) pode ser convertido a composto (26-2), em que R^{14} é hidrogênio ou metanosulfonila (quando excesso de cloreto de metanosulfonila é usado) por tratamento com cloreto de metanosulfonila em piridina em aproximadamente temperatura ambiente em cerca de 1 a cerca de 8 h.

Composto (26-2) pode ser transformado no composto de (26-3) por tratamento com pinacol-borano em presença de um catalisador tal como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio (O), ligante tal como, por exemplo, tri-*t*-butilfosfina, e uma base tal como trietilamina em solventes tal como, por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, ou tolueno em temperaturas variando da ambiente a cerca de 130°C.

Alternativamente, composto (26-2) pode ser reagido com bis(pinacolato)diboro em presença de um catalisador tal como, por exemplo, Combiphos® Pd6, diclorometano dicloro-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio (II) aduzido, ou acetato de paládio em presença de um ligante tal como, por exemplo, 2-dicicloexilfosfina-2',4',6'-triiisopropilbifenil (Xphos), e uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio em solventes tal como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetraidrofurano, dimetilformamida, ou sulfóxido dimetila em temperaturas a partir de cerca de 60 a cerca de 130°C para dar composto (26-3).

Composto (26-3) pode ser convertido para proteger o composto (26-4) por tratamento com clorofornato de benzila inicialmente em cerca de 0°C em presença de bicarbonato de sódio aquoso saturado em uma mistura de acetona e água. Este pode ser aquecido em temperatura ambiente e mantido nesta temperatura por cerca de 12 a cerca de 24 h. Subsequentemente, composto (26-4) pode ser convertido éster pinacol de ácido borônico (26-5) usando as condições de reação descritas acima.

ESQUEMA 27



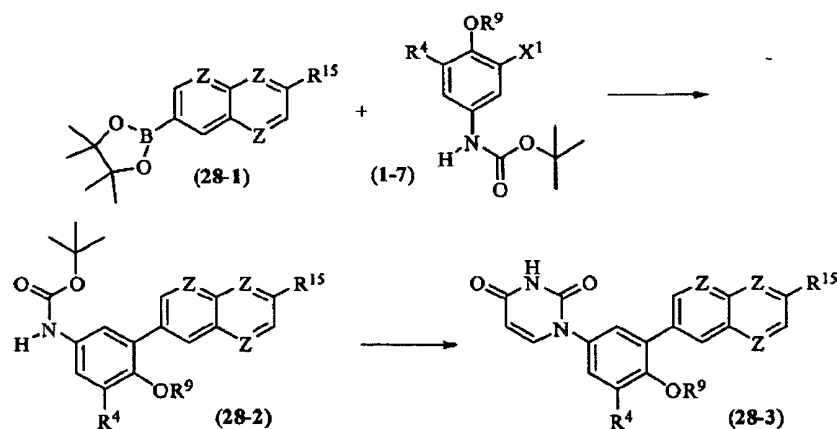
Composto (26-5), em que cada Z é independentemente N ou CH, pode ser acoplado com composto (1-7) sob condições de reação Suzuki para prover composto (27-3). Tais condições incluem, por exemplo, uso de um catalisador paládio tal como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio (O), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paládio, ou diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]

paládio II aduzido; base tais como, por exemplo, carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio, ou fluoreto de césio; e solvente tais como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos aquecidas em temperatura variando de cerca de 40 a cerca de 130°C.

5 Composto (27-3) pode ser transformado em composto (27-4) em um processo de três passos. O passo inicial envolve remoção do grupo protetor t-butoxicarbonila com um ácido tal como, por exemplo, ácido trifluoracético em solvente tal como, por exemplo, diclorometano ou ácido clorídrico em dioxano em temperatura ambiente por cerca de 1 a cerca de 24 h. Subsequentemente, a diidropirimidinodiona pode ser introduzida como descrito no
10 Esquema 3.

Composto (27-5) pode ser obtido a partir do composto (27-4) em uma sequência de dois passos. Primeiro, o grupo protetor é removido a partir de naftil amina sob condições redutoras. Tipicamente, hidrogenação (~1 pressão atmosférica) em presença de um catalisador tal como, por exemplo, 10% de paládio em carvão em um solvente tal como, por exemplo, acetato de etila em ou perto da temperatura ambiente por um período de cerca de 8
15 a cerca de 24 h. Segundo, a naftil amina pode agora ser sulfonilada por tratamento com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tal como trietilamina em um solvente (por exemplo, diclorometano) em temperatura ambiente por cerca de 20 min a cerca de 4 h.

ESQUEMA 28

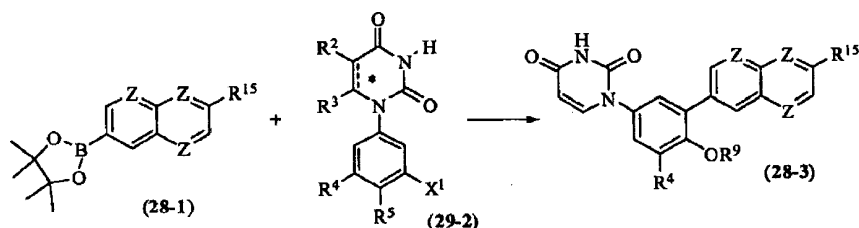


20 Composto (28-1), em que cada Z é independentemente N ou CH, e R¹⁵ é, por exemplo, hidrogênio, -NHSO₂Me, -N(SO₂Me)₂, ou metóxi pode ser acoplado com composto (1-7) sob condições de reação de Suzuki para prover composto (28-2). Tais condições incluem, por exemplo, uso de catalisador paládio tal como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio (0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio
25 (II), tetrakis(trifenilfosfino)paládio, ou diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) aduzido; uma base tal como carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio, ou fluoreto de césio; e solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetraidrofurano, ou

misturas dos mesmos aquecidos em temperatura variando de cerca de 40 a cerca de 130°C. A reação é tipicamente deoxigenada com um gás inerte tal como nitrogênio antes de aquecer. O aquecimento pode ocorrer em vidro convencional, um tubo selado, ou em um reator de microondas por cerca de 1 a cerca de 24 h.

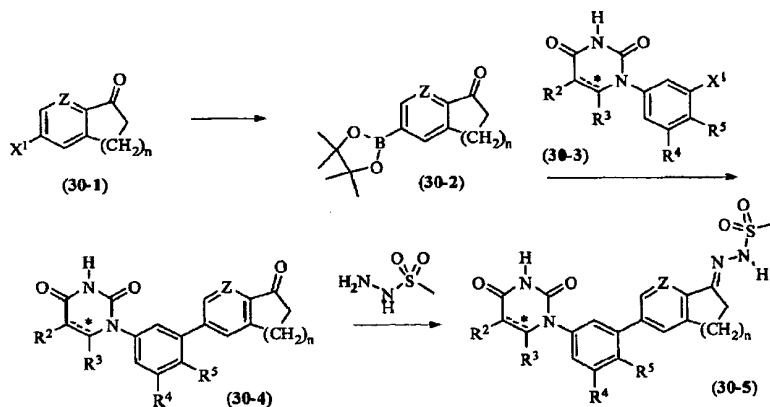
- 5 Composto (28-2) pode ser transformado em composto (28-3) em um processo de três passos. O passo inicial envolve remoção do grupo protetor t-butoxicarbonila com um ácido tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético em solvente tal como, por exemplo, diclorometano ou ácido clorídrico em dioxano em temperatura ambiente por cerca de 1 a cerca de 24 h. Subsequentemente, a uracila pode ser introduzida como descrito no Esquema 4.

10 ESQUEMA 29



- Composto (28-1), em que cada Z é independentemente N ou CH, e R¹⁵ é, por exemplo, hidrogênio, -NHSO₂Me, -N(SO₂Me)₂, ou metóxi pode ser acoplado com composto de fórmula (29-2), em que X¹ é, por exemplo, bromo ou iodo, sob condições de reação Suzuki para prover composto de fórmula (28-3). Tais condições incluem, por exemplo, uso de catalisador paládio tais como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio (0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (II), tetrakis(trifenilfosfino)paládio, ou diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) aduzido; uma base tal como carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de céσιο, ou fluoreto de céσιο; e solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetrahydrofurano, ou misturas dos mesmos aquecidos em temperatura variando de cerca de 40 a cerca de 130°C. A reação é tipicamente deoxigenada com um gás inerte tal como nitrogênio antes do aquecimento. O aquecimento pode ocorrer em vidro convencional, um tubo selado, ou em um reator de microondas por cerca de 1 a cerca de 24 h.

ESQUEMA 30



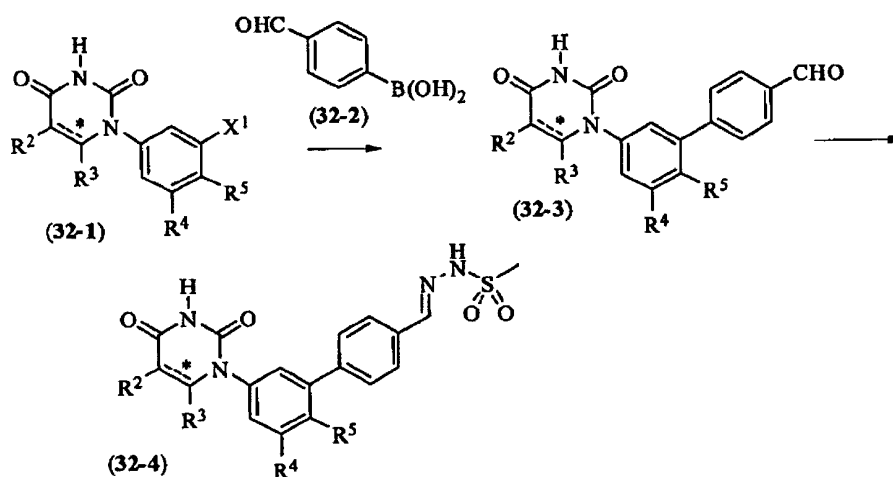
Composto (30-1), em que X¹ é bromo ou iodo, n é 1 ou 2, e Z é CH ou N, pode ser reagido com bis(pinacolato)diboro na presença de um catalisador tal como, por exemplo, Combiphos® Pd6, diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) aduzido, ou acetato de paládio em presença de um ligante tal como 2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenil (XPhos), e uma base tal como acetato de potássio em solventes tais como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetraidrofurano, dimetilformamida ou dimetil sulfóxido em temperaturas a partir de 60-130°C para dar composto (30-2). A reação é tipicamente deoxigenada com um gás inerte tal como nitrogênio antes do aquecimento. O aquecimento pode ocorrer em vidro convencional, um tubo selado, ou em um reator de microondas por 1 a 24 h. Composto (30-3) pode ser reagido com composto (30-2) para dar composto (30-4) empregando as condições descritas no Esquema 29.

Tratamento do composto (30-4) com metanosulfonilidrazida em solvente tais como, por exemplo, tetraidrofurano, metanol, ou etanol, ou uma mistura dos mesmos em temperatura ambiente para cerca de 100°C por um período de 8 a 48 h provê composto (30-5).

ESQUEMA 31

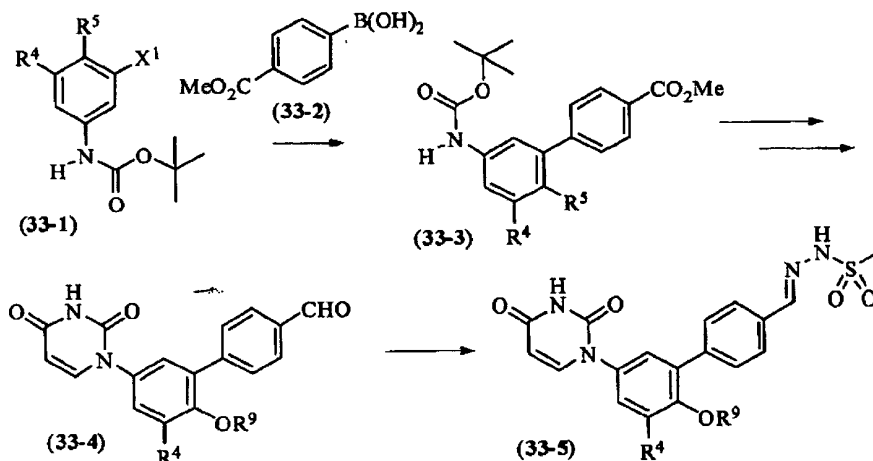
Composto (31-1) pode ser tratado com hexametilditina ou hexabutilditina em presença de um catalisador tal como, por exemplo, cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (II) em solvente tal como, por exemplo, tolueno ou dioxano aquecido para cerca de 50 a cerca de 130°C para fornecer composto (31-2). Composto (31-2) pode ser tratado com composto (31-3) em presença de catalisador tais como, por exemplo, tris(dibenzilidina acetona)paládio (0) e ligante tal como tri(2-furil)fosfino em solvente tal como, por exemplo, tolueno, dioxano, ou tetraidrofurano aquecido a cerca de 40 a cerca de 130°C para dar composto (31-4).

ESQUEMA 32



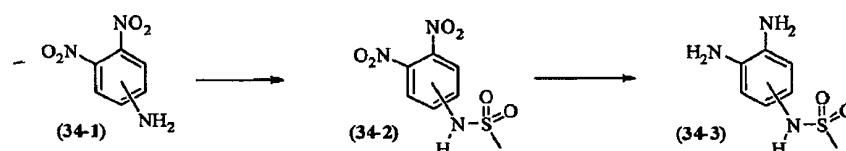
Composto (32-1) pode ser reagido com composto (32-2) sob as condições de reação Suzuki para dar composto (32-3). Tratamento com metanosulfonilidrazida como descrito no Esquema 30 provê composto (32-4).

ESQUEMA 33



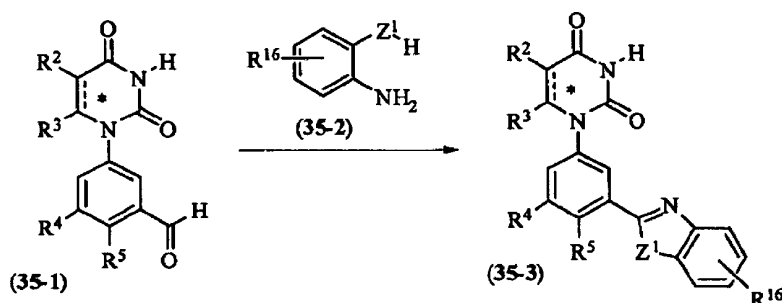
Composto (33-1) pode ser reagido com composto (33-2) sob condições de reação Suzuki para dar composto (33-3). Composto (33-3) pode ser convertido a composto (33-4) por primeiro construir o anel uracila. Então, o carboxilato de metila pode ser convertido no aldeído correspondente. Composto (33-4) pode ser tratado com metanosulfonilidrazida para prover composto (33-5).

ESQUEMA 34



Dinitroanilina (34-1) pode ser sulfonilada com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tipo, por exemplo, piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano em temperatura ambiente por um período de cerca de 8 a cerca de 36 h para dar composto (34-2). Composto (34-2) pode ser convertido a composto (34-3) usando ferro em pó em presença de um ácido leve tal como, por exemplo, cloreto de amônia ou ácido clorídrico diluído em temperaturas de refluxo em uma mistura de solventes, tais como, por exemplo, metanol, água, e tetraidrofurano por cerca de 1 a cerca de 12 h.

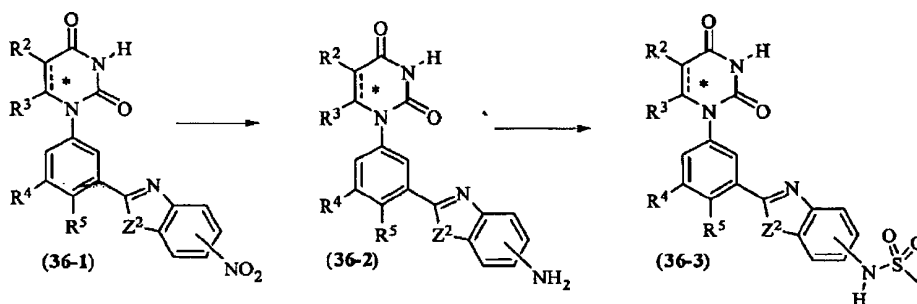
ESQUEMA 35



Composto (35-1) pode ser reagido com composto (35-2), em que Z^1 é O, S, ou NH e R^{16} é hidrogênio, $-NHSO_2Me$, ou NO_2 , em presença de carvão exposto ao ar em solvente tal como, por exemplo, tolueno aquecido a partir de cerca de 90 a cerca de 110°C por cerca

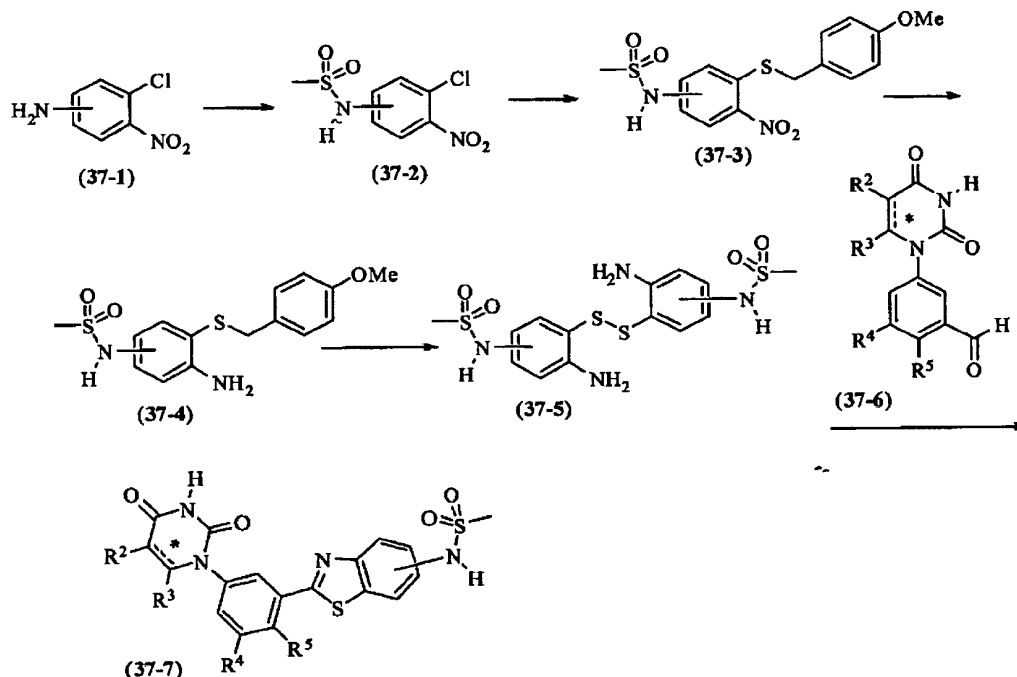
de 24 a cerca de 72 h para dar composto (35-3).

ESQUEMA 36



Composto (36-1), em que Z^2 é O ou S, pode ser reduzido ao composto (36-2) usando ferro em pó em presença de um ácido leve tal como, por exemplo, cloreto de amônia ou ácido clorídrico diluído em temperaturas de cerca de 60 a cerca de 90°C em solventes tais como, por exemplo, metanol, etanol, água, e tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos por cerca de 30 min a cerca de 12 h. Composto (36-2) pode ser sulfonilado com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tipo, por exemplo, piridina em solvente tal como, por exemplo, diclorometano em temperatura ambiente por um período de cerca de 8 a cerca de 36 h.

ESQUEMA 37

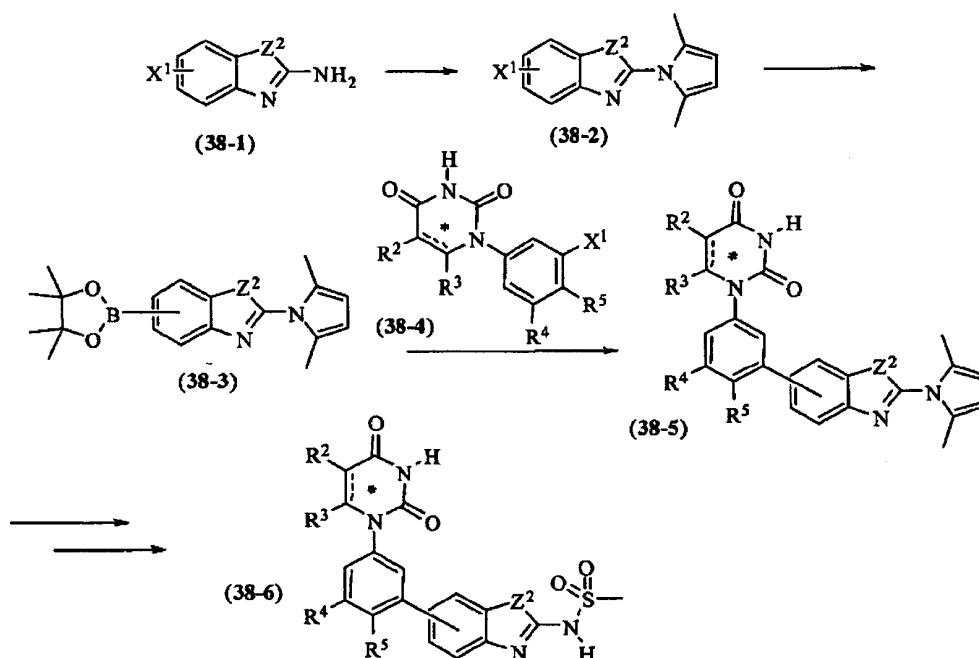


Composto (37-1) pode ser sulfonilado com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tipo, por exemplo, piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano em temperatura ambiente por um período de cerca de 8 a cerca de 36 h para dar o composto (37-2). Composto (37-2) pode ser reagido com (4-metoxifenil)metanotiol em presença de uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio em um solvente tal como,

por exemplo, dimetilformamida aquecido por cerca de 90 a cerca de 110°C por cerca de 8 a cerca de 24 h para dar o composto (37-3). Composto (37-3) pode ser reduzido ao composto (37-4) usando ferro em pó em presença de um ácido leve tal como, por exemplo, cloreto de amônio ou ácido clorídrico diluído em temperaturas de cerca de 60 a cerca de 90°C em solvente tais como, por exemplo, metanol, etanol, água e tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos por cerca de 30 min a cerca de 12 h. Composto (37-4) pode ser transformado em composto (37-5) em presença de acetato de mercúrio (II), anisol, e ácido trifluoracético em cerca de 0°C por cerca de 30 a 90 min e subsequentemente borbulhando sulfeto de hidrogênio através da mistura.

Composto (37-5) pode ser tratado com composto (37-6) em presença de ácido p-toluenosulfônico e trifenilfosfina em um solvente tal como, por exemplo, tolueno aquecido com refluxo por cerca de 2 a cerca de 16 h para fornecer o composto (37-7).

ESQUEMA 38



Composto (38-1), em que X^1 é bromo ou iodo e Z^2 é O ou S, pode ser reagido com 2,5-hexanodiona em presença de um ácido p-toluenosulfônico e piridina aquecido em benzeno para dar composto de fórmula (38-2). Composto (38-2) pode ser reagido com bis(pinacolato)diboro em presença de um catalisador tal como, por exemplo, Combiphos® Pd6, diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio (II) aduzido, ou acetato de paládio em presença de um ligante tal como, por exemplo, 2-dicicloexilfosfina-2',4',6'-triiisopropilbifenil (Xphos), e uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio em um solvente tal como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetraidrofurano, dimetilformamida, ou sulfoxido dimetila em temperaturas a partir de cerca de 60 a cerca de 130°C para dar composto (38-3). Composto (38-3) pode ser reagido com composto (38-4) para dar composto (38-5) sob condições de reação Suzuki. Tais condições incluem, por exemplo, uso de um catalisa-

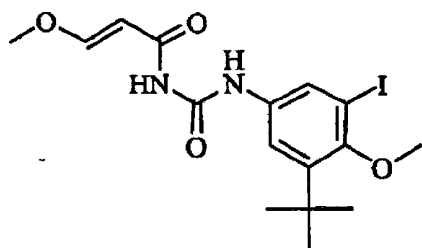
dor paládio tais como, por exemplo, diclorobis(di-t-butilfosfinito-KP)paladato(2-) diidrogênio, tris(dibenzilidinoacetona) paládio (0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paládio, ou diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio (II) aduzido; uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio, carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de céσιο, ou fluoreto de céσιο; e solvente tais como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetraidrofurano, ou misturas dos mesmos aquecidos em temperatura variando de cerca de 40 a cerca de 130°C.

Composto (38-5) pode ser tratado com cloridrato de hidroxilamina em etanol aquecido para remover o grupo protetor pirrol. Então o tratamento com cloreto de metanosulfonila em presença de uma base tal como, por exemplo, piridina em um solvente tal como, por exemplo, diclorometano em ou perto da temperatura ambiente fornece composto (38-6).

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são meramente ilustrativos, e não limitantes desta revelação em nenhuma forma.

Exemplo A. Preparação de (E)-N-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metóxi acrilamida.



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-4-nitrofenol.

A uma solução vigorosamente agitada de 2-terc-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) em heptano (67 mL) foi adicionado em um rápida gotejamento uma solução de 70% de ácido nítrico (4,25 mL, 66,6 mmol) diluído com água (4,25 mL). A mistura vermelho escuro/marrom resultante foi agitada vigorosamente por 2 h. O sólido suspenso foi coletado por filtração, lavado com hexano (300 mL), água (200 mL) e uma vez com hexano (200 mL) para dar um pó da cor cacau que foi seco à massa constante (4,65 g, 35,6%).

Parte B. Preparação de 2-terc-butil-6-iodo-4-nitrofenol.

Ao produto da Parte A (4,5 g, 23,05 mmol) dissolvido em MeOH (120 mL) e água (30 mL) foi adicionado monocloreto de iodo (1,155 mL, 23,05 mmol) gota a gota por um período de 10 min. A mistura foi agitada por 2 h e diluída em 1 L de água e permitida repousar por uma noite. O material sólido foi coletado por filtração e lavado 3x50 mL com água e seco sob vácuo por uma noite para dar um sólido bege (7,14 g, 96%).

Parte C. Preparação de 1-terc-butil-3-iodo-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

A uma solução arrefecida em banho de gelo do produto a partir da Parte B (5,5 g,

17,13 mmol) em MTBE (15 mL) em um recipiente de pressão de 50 mL foi adicionado 2,0 TMS de diazometano (12,85 mL, 25,7 mmol) seguido por adição gotejante de metanol (1,0 mL) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitado em temperatura ambiente por 16 h, arrefecido e a pressão foi liberada. A solução foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com 1,0 M de HCl, solução de carbonato de potássio, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um óleo vermelho que foi usado sem purificação (5,4 g, 84%).

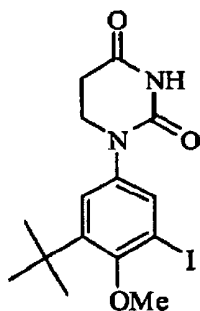
Parte D. Preparação de 3-terc-butil-5-iodo-3-metoxianilina.

Uma mistura do produto da Parte C (5,80 g, 17,31 mmol), cloreto de amônio (1,389 g, 26,0 mmol) e ferro (4,83 g, 87 mmol) em THF/MeOH/água (200 mL total, 2/2/1) foi deixada em refluxo por 2 h, arrefecido e filtrado através de Celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar um óleo marrom (5,28 g, 100% de produção).

Parte E. Preparação de (E)-N-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metóxiacrilamida.

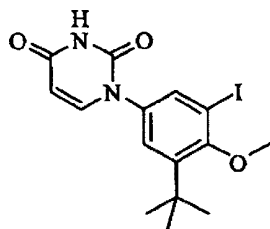
A uma solução do produto da Parte E (3,05 g, 10 mmol) e DMF (50 mL) a -20°C sob N_2 foi adicionado em um rápido gotejamento uma solução de 0,4 M em benzeno de (E)-3-metoxiacrilóil isocianato (50,0 mL, 20,00 mmol, preparado pelo método de Santana et al, J. Heterocyclic Chem. 36:293 (1999)). A solução foi agitada por 15 min a -20°C , aquecida a temperatura ambiente por 45 min e diluída em EtOAc. A camada EtOAc foi lavada 4 x 300 mL com água, 2 x 100 mL com solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada para um sólido marrom. O resíduo foi triturado em Et_2O /hexano para dar um pó fino que foi coletado por filtração e seco para dar um pó bege (2,46 g, 57%).

Exemplo B. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



A uma suspensão do produto a partir do Exemplo A (2,46 g, 5,69 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado uma solução de 5,5 mL de H_2SO_4 em 50 mL de água e a mistura foi aquecida a 110°C por 2,5 h para dar um sólido claro que foi coletado por filtração, lavado com água e seco (2,06 g, 90%).

Exemplo C. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-4,6-diidrofenoil.

Uma solução de 2-terc-butilfenol (20,0 g, 133 mmol) em metanol (266 mL) foi trata-
 5 do com concentrados de hidróxido de sódio (6,39 g, 160 mmol). A mistura foi agitada até o hidróxido de sódio ser dissolvido e foi então arrefecida em um banho de sal gelado para -2°C. Iodeto de sódio (15,0 g, 100 mmol) foi adicionado e então 10% de solução de hipoclorito de sódio 10% (45 mL, 73,3 mmol) foi adicionada gota a gota em uma taxa tal que a temperatura da solução aumentou não mais que 1,3°C. Esta sequência de eventos foi repetida
 10 (3x) até um total de 60 g (400 mmol) de iodeto de sódio ter sido adicionado e a solução de hipoclorito de sódio foi adicionado até a cor de a solução mudar de uma cor verde-amarelado claro para a cor de chá gelado fraco. Isto requereu todo, mas 16 mL dos 180 mL totais da solução de hipoclorito de sódio medida. Com arrefecimento continuado em aproximadamente 2°C, uma solução de tiosulfato de sódio pentaidratado (20 g) em água (100 mL)
 15 foi adicionado gota a gota por 20 min. Após a adição, a solução foi acidificada para pH 3 por adição gota a gota de ácido clorídrico concentrado (aproximadamente 25 mL requerido de 40 mL colocado no funil de adição). O precipitado foi coletado por filtração e lavado com >1 litro de água. O sólido colorido salmão foi sugado tão seco quanto possível, e seco em um forno a vácuo a 50°C por 18 h. Esses procedimentos produziram o produto (49,61 g, 93%)
 20 como um sólido bege.

Parte B. Preparação de 1-terc-butil-3,5-diido-2-metoxibenzeno.

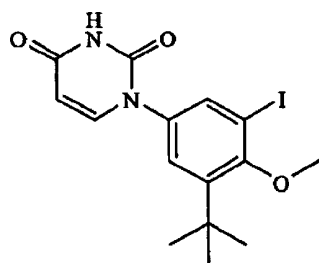
Uma solução do produto a partir da Parte A (20,0 g, 49,7 mmol) em acetona (140 mL) foi tratada com iodeto de metila (3,9 mL, 8,83 g, 62,2 mmol) e 50% (p/p) de solução de hidróxido de sódio (3,02 mL, 4,58 g, 57,2 mmol) seguido por agitação em temperatura ambi-
 25 ente por 48 h. A msitura foi concentrada a vácuo a um volume de aproximadamente 50-60 mL. Seguido por diluição com heptano (80 mL) e água (50 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi extraída com solução de cloreto de sódio saturada. Secando (Na₂SO₄) e concentrando a vácuo produziu o produto (20,59 g, 99%) como um óleo amarelo claro.

30 Parte C. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Uma suspensão do produto a partir da Parte B (12,04 g, 28,9 mmol), uracila (3,89 g,

34,7 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (1,29 g, 5,79 mmol) e fosfato de potássio tribásico (12,9 g, 60,8 mmol) em DMSO (181 mL) foi desgaseificado por difusão com nitrogênio por 1 h. A mistura foi então tratada com iodeto de cobre (551 mg, 2,89 mmol) e desgaseificação foi continuada por outros 10 min. A mistura foi então aquecida a 60°C por 18 h. A mistura foi então vertida em água (600 mL) e acidificada a pH 3 por adição de solução de ácido clorídrico 4N. A mistura foi diluída com acetato de etila, e a camada orgânica foi extraída com água, (3x), solução de cloreto de amônio saturada (1x) e solução de cloreto de sódio saturada. A solução foi então seca e tratada com (3-mercaptopropila) sílica gel, seguido por agitação por 2 h. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo. O sólido obtido foi triturado com éter-acetato de etila (>10:1) e coletado por filtração e lavado com éter. Após secagem em um forno a vácuo a 50°C por 2 h, esses procedimentos produziram o produto (2,75 g) como um sólido branco. O licor mãe foi concentrado a vácuo para produzir um sólido âmbar. Este material foi cromatografado por cartucho de sílica gel Flash 65, eluindo com 20-100% de acetato de etila em hexanos. Esses procedimentos produziram um sólido quase branco, que foi triturado com éter-hexano e coletado por filtração. Após secagem em um forno a vácuo por 3 h, esses procedimentos produziram outro 4,31 g do produto como um sólido branco. Total produzido: 7,06 g (61%).

Exemplo D. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



20 Parte A. Preparação de 2-terc-butil-4,6-diiodofenol.

2-terc-butilfenol (99,95g, 665,36 mmol) foi dissolvido em 1250 mL de metanol e convertido no fenóxido correspondente com 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 equivalente) de hidróxido de sódio por agitação dos concentrados de hidróxido de sódio em temperatura ambiente, e então arrefecendo a mistura reacional em um banho de gelo/sal. Iodeto de sódio (299,34 g, 1997,07 mmol, 3,0 equivalente) e 8,3% branqueador (1265,83 g, 1411,39 mmol, 2,1 equivalente) foram adicionados a solução reacional gelada em quatro porções iguais, o branqueador sendo adicionado enquanto mantendo a mistura reacional a 0°C. 500 mL de solução tiosulfato de sódio 20% (p/p) foi adicionada por um período de 18 min, com a temperatura aumentando de -0,6°C a 2,5°C. O pH da mistura reacional foi ajustado para aproximadamente 3 por adição de 187,5 mL de HCl concentrado por um período de 97 min com a temperatura reacional indo de 1,2°C a 4,1°C. A mistura resultante foi filtrada, e o bolo úmi-

do lavado com ~2 L de água. O bolo úmido foi deixado no funil Buchner sob vácuo por uma noite (aproximadamente 15 h) para produzir 289,33 g (produção potência ajustada = 254,61 g) do produto título.

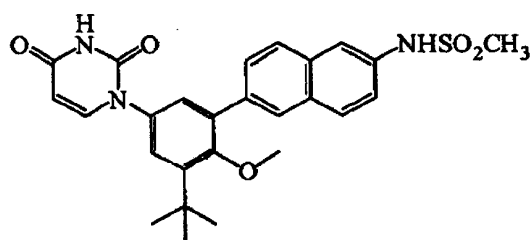
Parte B. Preparação de 1-terc-butil-3,5-diido-2-metoxibenzeno.

- 5 O produto da Parte A (93% ensaio, 21,6 g, 50 mmol) foi dissolvido em 140 mL de acetona. Iodeto de metila (4,2 mL, 67,5 mmol, 1,35 equivalente) foi adicionado, seguido por 50% de hidróxido de sódio aquoso (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 equivalente). A reação foi agitada por uma noite, então concentrada para aproximadamente 50-60 mL. 80 mL de heptanos foi adicionado seguido por 50 mL de água, e as camadas foram agitadas e separadas, e a camada aquosa foi extraída de novo com 20 mL de heptanos. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas duas vezes com 50 mL de cada de NaCl aquoso 10% para produzir 10 91,1 gramas de uma solução heptano, que ensaiou para 19,1 g do composto título.

Parte C. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

- 15 Uracila (33,3 g, 297 mmol, 1,2 equivalente), K_3PO_4 (106 g, 500 mmol, 2,1 equivalente), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 equivalente), e N-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 equivalente) foram carregados em um frasco e deixados inertes com argônio. O 1-terc-butil-3,5-diido-2-metoxibenzeno foi solvente mudado em MeCN, dissolvido em 1 L de DMSO e difundido com argônio e adicionado aos sólidos. A reação foi aquecida a 60°C por 20 16 h. Após arrefecimento, a reação foi diluída com 2 L de EtOAc e lavada com 2,6 L de água (extraída novamente com 3 x 1 L de EtOAc). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x 1 L de 0,25 M $(CuOAc)_2$ então 2x 830 mL NH_4Cl 15% então 800 mL de solução salina. A camada orgânica foi então concentrada e seguida com 1 L de heptano, então triturada com 85:15 (v/v) de heptano:iPrOAc por 4 h. Após arrefecimento, o produto foi coletado 25 por filtração e lavado com um adicional de 330 mL de 85:15 v/v de heptanos:EtOAc para produzir após secagem 66,9 g (70% de produção) do produto como um sólido branco.

Exemplo E. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.



- 30 Uma solução de 100 mL de água e 300 mL de THF foi difundido com nitrogênio e então transferido através de cânula e pressão de nitrogênio a um frasco contendo 19,9965 g (49,96 mmol) do produto a partir do Exemplo D, 20,8234 g (59,97 mmol, 1,20 equivalentes) de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida, e

21,8711 g (103,03 mmol, 2,06 equivalentes) de fosfato de potássio que tinham sido purgados com nitrogênio. A solução resultante foi novamente difundida com nitrogênio.

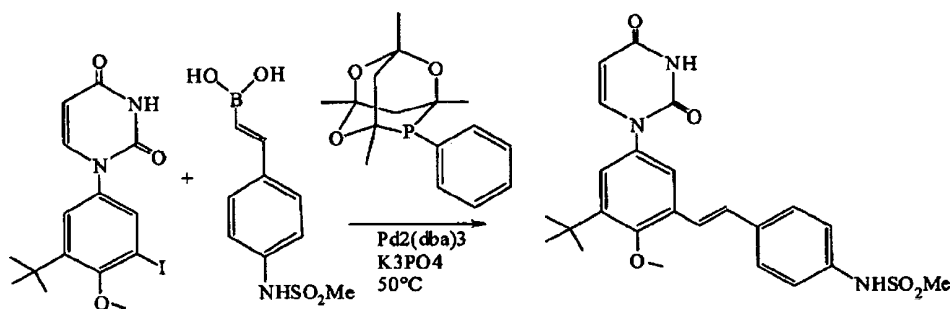
THF (100 mL) foi difundido com nitrogênio e então transferida através de cânula e pressão de nitrogênio a um frasco contendo 462,8 mg (0,51 mmol, 0,01 equivalente) de Pd₂dba₃ e 735,8 mg (2,52 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano, que tem sido purgado com nitrogênio. A solução resultante foi novamente difundida com nitrogênio.

A solução THF/água inicial foi transferida através de cânula e pressão de nitrogênio ao frasco contendo o catalisador e ligante em THF. A reação foi aquecida a 50°C e agitada por uma noite sob pressão de nitrogênio positiva. Uma amostra da reação foi tomada na manhã seguinte. HPLC da amostra mostrou 0,28 PA% de material de partida iodouracila, 76,8 PA% de produto, e 5,2 PA% de boronato.

A reação foi arrefecida em temperatura ambiente e lavada, em três porções, com uma solução de 5,84 g de L-cisteína e 81,4 g de cloreto de sódio em 550 mL de água que tinha sido difundido com nitrogênio. A solução THF foi filtrada através de uma cama de celite. A cada foi lavada com 100 mL de THF, que foi combinada com a solução THF original. A solução THF foi concentrada no evaporador rotatório para 136 g. À mistura branca foi adicionada 405 mL de acetato de etila com boa agitação. A mistura foi filtrada após agitar por uma noite. O bol úmido foi lavado com 2x 50 mL de acetato de etila. O sólido, um solvato acetato de etila, foi seco em forno a vácuo a 50°C. Ele pesou 25,49 g.

O sólido e 8,7 g de 3-mercaptopropila derivado de sílica gel foi agitado em 500 mL de THF, então filtrado através de uma cama de celite. O filtrado foi concentrado no evaporador rotatório para dar 13,08 g do sólido branco. O sólido branco tinha sido filtrado na cama de celite e extraído com 500 mL de THF a 60°C. A solução THF foi concentrada a 66g e tratada com 206 mL de acetato de etila. O sólido que precipitou foi filtrado e seco, produzindo 9,13 g de produto. Este sólido foi combinado com o sólido original e agitado em 100 mL de etanol 200 dureza 3A. Ele foi filtrado e seco em forno a vácuo a 50°C para dar 20,74 g de produto.

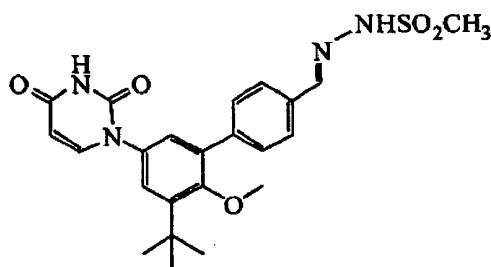
Exemplo F. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.



O ácido borônico (96% potência) (3,75 g, 15,6 mmol, 1,22 equivalente), produto do

Exemplo D (5,0 g, 12,5 mmol), ligante Cytec (175 mg, 5 mol%), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,4 mol%) e fosfato de potássio (5,25 g, 25,0 mmol, 2 eq.), foram colocados em um frasco de 3 aberturas RB. Os sólidos foram purgados com nitrogênio por 10 min. 75 mL 4:1 THF:água foi difundido 10 min e colocado no frasco. A mistura foi agitada para dissolver os sólidos seguidos por aquecimento da mistura a 50°C no escuro por uma noite. HPLC mostrou que a reação não foi completa após agitação por uma noite (~2% iodouracila permeceneu). A mistura reacional foi diluída com 375 mL de DCM e 250 mL de ácido cítrico 10%. A mistura foi agitada em um funil de sep e as camadas foram separadas. A camada DCM foi lavada com uma solução de 0,6 g de L-cisteína em 250 mL de NaHCO₃ 5% por 30 min que mudou a cor da camada de DCM de laranja a amarelo. Repetiu a 0,6 g de L-cisteína em 250 mL de NaHCO₃ 5% por 30 min de tratamento seguido por lavagem com 250 mL de NaHCO₃ 5%, e uma lavagem com 250 mL de NaCl 10%. A camada DCM foi tratada com 2 g de tiouréia sílica por 30 min. 1 g de carbono foi adicionado a mistura descolorida por 5 min e filtrado através de alto-fluxo. A bolo úmido foi lavado com DCM. A solução de DCM foi então retirada para dar 6,74 g de um sólido amarelo claro. Os sólidos foram ~92% puros. Os sólidos foram aquecidos em uma mistura de 192 mL de DCM e 9 mL de MeOH. Eles nunca se dissolveram completamente. Arrefecidos em temperatura ambiente com mistura. 80 mL de heptano foi adicionado e mais produto começou a cristalizar. A mistura agitada por um fim de semana. 50 mL de heptano foi adicionado em porções até um total de 230 mL de heptano ser adicionado. O produto foi filtrado. O filtrado foi medido a 1,21 mg/mL a 210 nm e 1,35 a 220 nm, que iguala a 522-582 mg de perda no lícor ou 9-10% de perda vs. teórico. O bolo úmido foi lavado com 50 mL de mistura 27 mL de heptano:22 mL de DCM: 1 mL de MeOH. A lavagem continha 0,5 mg/mL de produto ou 25 mg (0,4% vs. teórico). Produto produziu 5,22 g (88,9%), pureza 99,2% PA. Iodouracil foi removido na cristalização. Amostras foram submetidas ao estado sólido para análise e analítica para determinação do Pd. RMN não mostrou qualquer solvente residual.

Exemplo 1. Preparação de (E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-1.1).



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-4-nitrofenol.

A uma solução vigorosamente agitada de 2-terc-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) em heptano (67 mL) foi adicionadem um rápido gotejamento uma solução de 70% de ácido cítri-

co (4,25 mL, 66,6 mmol) diluído com água (4,25 mL). A mistura vermelho escuro/marrom resultante foi agitada vigorosamente por 2 h. O sólido suspenso foi coletado por lavagem com filtração com hexano (300 mL), água (200 mL) e mais uma vez com hexano (200 mL) para dar um pó da cor de cacau que foi seco a massa constante (4,65 g, 35,6%).

5 Parte B. Preparação de 2-bromo-6-terc-butil-4-nitrofenol.

Uma solução de produto da Parte A (1,0 g, 5,12 mmol) em ácido acético glacial (10,25 mL) foi tratado aos poucos com hidrobrometo perbrometo piridina (1,80 g, 5,63 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 h. Hidrobrometo perbrometo piridina (3,80 g) foi adicionado em duas porções e após outras 3 h de agitação, a reação foi comple-
10- ta. A mistura foi colocada em água gelada, e a mistura tratada com uma pequena quantidade de sulfito de sódio. O sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo para dar o composto título como um sólido marrom (1,40 g, 100%).

 Parte C. Preparação de 1-bromo-3-terc-butil-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

Uma solução do produto da Parte B (1,40 g, 5,11 mmol) em 10:1 t-butilmetiléter-
15 metanol (25,5 mL) foi tratada com 2,0 M de trimetilsilildiazometano em éter (5,1 mL, 10,21 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi concentrada sob vácuo para produzir um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo EtOAc/hexanos para dar o composto título como um óleo amarelo (1,36 g, 92%).

20 Parte D. Preparação de terc-butil-3-bromo-5-terc-butil-4-metoxifenilcarbamato.

Uma solução do produto da Parte C (960 mg, 3,33 mmol) em metanol (17 mL) foi tratado com 5% de platina em sulfeto de carbono (100 mg), seguido por hidrogenação sob pressão no balão por 3 h, e então filtrada através de celite e concentrada sob vácuo para produzir o 3-bromo-5-terc-butil-4-metoxianilina como um óleo amarelo (860 mg, 3,33 mmo,
25 100%). Uma solução deste material em THF (17 mL) foi tratado com di-terc-butil dicarbonato (800 mg, 3,66 mmol) seguido por aquecimento em refluxo por 2 h. Concentração sob vácuo produziu um sólido bege, que foi purificado por cromatografia em coluna por sílica gel eluindo com EtOAc/hexano. Sólido foi triturado com hexanos, coletado por filtração, e seco sob vácuo para dar o composto título como um sólido quase branco (890 mg, 75%).

30 Parte E. Preparação de metil 5'-(terc-butoxicarbonilamino)-3'-terc-butil-2'-metóxi bi-fenil-4-carboxilato.

Tolueno (2 mL) e etanol (2 mL) foram combinados com o produto a partir da Parte E (281 mg, 0,78 mmol), metil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (411 mg, 1,57 mmol) e 1 M de carbonato de sódio (0,78 mL, 0,78 mmol) e desgaseificada por 20 min
35 com N₂. Tetrakis(trifenil-fosfino)paládio (0) (18 mg, 0,016 mmol) foi adicionado e o desgasei-ficamento continuado por 5-10 min. Aquecido a 100°C em um tubo selado por 18 h, arrefeci-do e concentrado a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo

com EtOAc/hexano deu o composto título (182 mg, 56%).

Parte F. Preparação de metil 5'-amino-3'-terc-butil-2'-metoxibifenil-4-carboxilato.

A uma solução do produto da Parte E (180 mg, 0,43 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (2 mL). Agitada por 30 min e concentrada a vácuo. Dissolvida em EtOAc e lavada com 10% de NaHCO₃ e solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo para dar o composto título (136 mg, 100%).

Parte G. Preparação de 3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il)-2'-metóxi-bifenil-3-carboxilato.

A uma solução do produto da Parte F (120 mg, 0,38 mmol) em DMF (2,5 mL) a -25°C foi adicionado gota a gota, isocianato de (E)-3-metoxiacriiloila (1,34 mL, 0,76 mmol) mantendo a temperatura abaixo de -10°C até o término. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente, agitada por 4 h e colocada em éter. Lavada com água e solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexano deu (E)-metil-3'-terc-butil-2'-metóxi-5'-(3-(3-metoxiacriiloil)ureído)bifenil-4-carboxilato (1-5 mg, 62%). Adicionou-se etanol (3 mL), H₂O (3 mL) e H₂SO₄ concentrado (0,3 mL) e aquecimento a 100°C por 1 h. Arrefeceu-se, colocando em H₂O e extraiu-se com EtOAc. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% de CH₃OH/CHCl₃ deu o composto título (73 mg, 79%).

Parte H. Preparação de 3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metóxi-bifenil-4-carbaldeído.

Uma solução do produto da Parte G (73 mg, 0,18 mmol) em dioxano (1 mL) foi tratado com 0,5 M de LiOH (1 mL, 0,36 mmol) em temperatura ambiente por 1 h, colocada em 1N de HCl e extraída com EtOAc. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para dar ácido 3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-carboxílico (69 mg, 98%). Dissolvido em cloreto de tionila (2 mL) e deixado em refluxo por 3 h, arrefecida e concentrada a vácuo. Azeotropada duas vezes com tolueno para dar cloreto de 3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-carbonila (72 mg, 100%) que foi dissolvido em THF (1,7 mL) e arrefecido a -78°C. Hidreto tri-terc-butoxialumínio de lítio (THF) (0,19 mL, 0,19 mmol) foi adicionado gota a gota e agitação foi continuada a -78°C por 2 h. Extinção com HCl 1 N (1 mL) e aquecimento a temperatura ambiente. Adição de água e extração com EtOAc. Lavagem com NaHCO₃ 10%, secagem com Na₂SO₄, filtragem e concentração a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 1:1 EtOAc/hexano deu o composto título (23 mg, 35%).

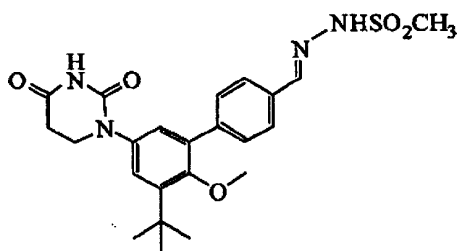
Parte I. Preparação de (E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida.

Uma solução do produto da Parte H (23 mg, 0,061 mmol) em CH₃OH (0,8 mL) foi

tratada com metanosulfonidrazida (7,7 mg, 0,07 mmol) em temperatura ambiente por 1 h, aquecida a 35°C por 2 h, arrefecida e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5% de CH₃OH/CHCl₃ deu o composto título (14,8 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) ppm 1.44 (s, 9 H) 3.21

(s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 5.82 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.14 – 7.24 (m, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.75 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.21 (br s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 471 (M+H)⁺.

- 5 Exemplo 2. Preparação de (E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.1).



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-6-iodo-4-nitrofenol.

Ao produto do Exemplo 1, Parte A (4,5 g, 23,05 mmol) dissolvido em MeOH (120 mL) e água (30 mL) foi adicionado monocloreto de iodo (1,155 mL, 23,05 mmol) gota a gota por um período de 10 min. A mistura foi agitada por 2 h e diluída em 1 L de água e permitida descansar por uma noite. O material sólido foi coletado por filtração e lavado 3 x 50 mL com água e seco sob vácuo por uma noite para dar um material bege (7,14 g, 96%).

Parte B. Preparação de 1-terc-butil-3-iodo-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

A uma solução arrefecida em banho de gelo do produto da Parte A (5,5 g, 17,13 mmol) em MTBE (15 mL) em um recipiente de pressão de 50 mL foi adicionado 2,0 TMS diazometano (12,85 mL, 25,7 mmol) seguido por adição gota a gota de metanol (1,0 mL) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitado em temperatura ambiente por 16 h, arrefecido e a pressão foi liberada. A solução foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com 1,0 M de HCl, solução de carbonato de potássio saturada, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um óleo vermelho que foi usado sem purificação (5,4 g, 84%).

Parte C. Preparação de 3-terc-butil-5-iodo-4-metoxianilina.

Uma mistura do produto da Parte B (5,80 g, 17,31 mmol), cloreto de amônio (1,389 g, 26,0 mmol), e ferro (4,83 g, 87 mmol) em THF/MeOH/água (200 mL total, 2/2/1) foi deixada em refluxo por 2 h, arrefecida e filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo fo particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar um óleo marrom (5,28 g, 100% de produção).

Parte D. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)diidropirimidina-

2,4(1H,3H)-diona.

O produto da Parte C (8,2 g, 26,9 mmol) foi tratado com ácido acrílico (5,53 mL, 81 mmol) e agitado por uma noite para dar uma mistura extremamente viscosa. A mistura foi tratada com ácido acético (60 mL) e uréia (7,3 g, 120 mmol), aquecida a 120 °C por 24 h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi azeotropado 3x 100 mL com tolueno para dar um sólido marrom/bege. O sólido foi suspenso em uma mistura de 50 mL de EtOAc e 100 mL de NaHCO₃ saturado e agitado por trinta min para neutralizar qualquer ácido acético remanescente. O sólido foi coletado por filtração e lavado repetidamente com 50 mL de porções de água e finalmente com 3:1 hexano/EtOAc (50 mL) para dar um sólido cor creme que foi seco à massa constante (7,1 g, 66%).

Parte E. Preparação de 3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)2'-metóxibifenil-4-carbaldeído.

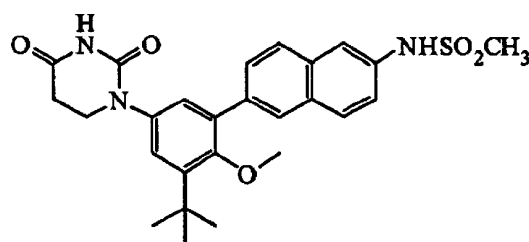
Uma mistura do produto da Parte D (101 mg, 0,25 mmol), ácido 4-formilfenilborônico (56,2 mg, 0,38 mmol), carbonato de sódio 1M (0,25 mL, 0,25 mmol) e complexo dicloreto diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) (10,2 mg, 0,013 mmol) em tolueno/etanol (2 mL, 1/1) foi pergado com N₂ borbulhante por 5 min e colocado no microondas por 15 min. Extraído com EtOAc e lavado com solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel sluindo com MeOH.CH₂Cl₂ (1% a 5%) deu o composto título (92 mg, 97%).

Parte F. Preparação de (E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metóxibifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida.

Uma mistura do produto da Parte E (90 mg, 0,24 mmol) e metanosulfonidrazida (29 mg, 0,26 mmol) em metanol (4 mL) foi aquecida a 40°C por 2 h. Evaporada e purificada por cromatografia em sílica gel eluindo com MeOH/CH₂Cl₂ (1% a 4%) para dar o composto título (80 mg, 72%). P.f. 209-211°C. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H).

Exemplo 3. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto IA-L0-2.9).



Parte A. Preparação de ácido 6-bromo-2-naftóico.

Uma solução de metil 6-bromo-2-naftoato (7,70 g, 29,0 mmol) em 2:1 THF:água (9150 mL) foi tratada com hidrato de hidróxido de lítio (2,44 g, 58,1 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 48 h. Concentrada a vácuo, diluída com água e arrefecida a 0°C. Acidificada a pH 3 com HCl 4 N. Sólidos foram coletados por filtração, dissolvidos em tolueno-EtOAc (aproximadamente 2L) e lavados com solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Sólido marrom foi triturado com éter, coletado por filtração, e seco sob vácuo para dar o composto título como um sólido quase branco (5,07 g, 70%).

Parte B. Preparação de 6-bromonaftalen-2-amina

Uma solução do produto Parte A (5,07 g, 20,19 mmol) e trietilamina (4,22 mL, 3,07 g, 30,3 mmol) em DMF seco (155 mL) foi tratado com difenilfosforoil azida (6,55 mL, 8,34 g, 30,3 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 3 h. A solução foi então tratada com água (20 mL) seguido por aquecimento a 100°C por 1 h. A solução foi arrefecida e o frasco ajustado com uma cabeça de destilação de curto caminho e o DMF removido por destilação sob alto vácuo. O resíduo sólido foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturado. Filtrado através de celite e o filtrado foi lavado com água (3x) e então solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo para dar o composto título como um sólido bege (4,48 g, 100%).

Parte C. Preparação de benzil 6-brommonaftalen-2-ilcarbamato.

Uma mistura do produto da Parte B (1,79 g, 8,06 mmol) e solução de bicarbonato de sódio saturada (18 mL) em acetona (40 mL) a 0°C foi tratada gota a gota com cloroformato de benzila. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h, e então permitida gradualmente aquecer em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi diluída com EtOAc e água e as camadas separadas. A camada orgânica foi extraída com água e lavada com solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu o composto título como um sólido rosa (1,5 g, 52%).

Parte D. Preparação de carbamato de benzil 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il.

Um tubo Schlenk capaz de ser selado novamente contendo uma solução do produto da Parte C (1,42 g, 3,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,11 g, 4,39 mmol), e acetato de potássio (1,17 g, 11,96 mmol) e, DMF (28 mL) foi desgaseificado por três ciclos de congela-descongela. A solução foi tratada com complexo diclorometano cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (98 mg, 0,12 mmol), seguido por desgaseificação por dois ciclos adicionais de congela-descongela. O tubo Schlenk foi então selado e a mistura aquecida a 80°C por 18 h. Arrefecida e diluída com acetato de etila e água. A mistura foi tratada com Darco G-60 e então filtrada através de celite. O filtrado foi extraído com água (4x) e solução de cloreto de sódio saturada. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo produziu um óleo marrom claro. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel

eluinto com EtOAc/hexano deu o composto título como um óleo incolor (910 mg, 57%).

Parte E. Preparação do 2-terc-butil-4-nitrofenol.

A uma solução vigorosamente agitada de 2-terc-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) em heptano (67 mL) foi adicionado em um rápido gotejamento uma solução de 70% ácido nítrico (4,25 mL, 66,6 mmol) diluída com água (4,25 mL). A mistura vermelha escura/marrom resultante foi agitada vigorosamente por 2 h. O sólido suspenso foi coletado por filtração, lavado com hexano (300 mL), água (200 mL), e uma vez com hexano (200 mL) para dar um pó de cor de cacau que foi seco à massa constatante (4,65 g, 35,6%).

Parte F. Preparação de 2-bromo-6-terc-butil-4-nitrofenol.

Uma solução do produto de Parte E (1,0 g, 5,12 mmol) em ácido acético glacial (10,25 mL) foi tratado aos poucos com hidrobrometo perbrometo de piridina (1,80 g, 5,63 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 h. Hidrobrometo perbrometo de piridina adicional (3,6 g) foi adicionado em duas porções e após outras 3 h de agitação, a reação foi completada. A mistura foi colocada na água gelada, e a mistura tratada com uma pequena quantidade de sulfito de sódio. O sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo para dar o composto título como um sólido marrom (1,40 g, 100%).

Parte G. Preparação de 1-bromo-3-terc-butil-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

Uma solução do produto a partir da Parte F (1,40 g, 5,11 mmol) e 10:1 t-butilmetiléter-metanol (25,5 mL) foi tratada com 2,0 M de trimetilsilildiazometano em éter (5,1 mL, 10,21 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi concentrada sob vácuo para produzir um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluinto com EtOAc/hexanos para dar o composto título como um óleo amarelo (1,36 g, 92%).

Parte H. Preparação de terc-butil 3-bromo-5-terc-butil-4-metoxifenilcarbamato.

Uma solução do produto da Parte G (960 mg, 3,33 mmol) em metanol (17 mL) foi tratada com platina 5% em sulfeto de carbono (100 mg), seguido por hidrogenação sob pressão do balão por 3 h, e então filtrado através de celite e concentrada sob vácuo para produzir o 3-bromo-5-terc-butil-4-metoxianilina como um óleo amarelo (860 mg, 3,33 mmol, 100%). Uma solução deste material em THF (17 mL) foi tratado com di-terc-butil dicarbonato (800 mg, 3,66 mmol) seguido por aquecimento em refluxo por 2 h. Concentração sob vácuo produziu um sólido bege, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluinto com EtOAc/hexanos. Sólido foi triturado com hexanos, coletado por filtração, e seco sob vácuo para dar o composto título como um sólido quase branco (890 mg, 75%).

Parte I. Preparação de carbamato de benzil 6-(3-terc-butil-5-(terc-butilcarbamoil)-2-metoxifenil)naftalen-2-il.

Tolueno (928 μ L) e EtOH (928 μ L) forma combinados como produto a da Parte H (133 mg, 0,37 mmol), o produto da Parte D (299 mg, 0,74 mmol) e carbonato de sódio 1 M

(371 μL , 0,37 mmol) e desgaseificado por 20 min com nitrogênio. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (8,6 mg, 7,4 μmol) foi adicionado e desgaseificante continuado por 5-10 minutos. Aquecido a 85-90°C por 18 h, arrefecido e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia em sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu o composto título
5 (102 mg, 49%).

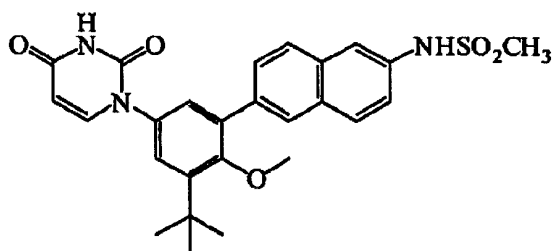
Parte J. Preparação de benzil 6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)nafalen-2-ilcabamaato.

Uma solução do produto Parte (100 mg, 0,18 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (0,5 mL, 6,5 mmol) em temperatura ambiente por 1 h. Concentrada a vácuo. Dissolvida em acetato de etil, lavada com 10% de NaHCO_3 , solução salina. Seca
10 em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. Dissolvida em tolueno (1,0 mL) e adicionado Et_3N (25 μL , 0,18 mmol) e ácido acrílico (13 μL , 0,19 mmol) e a mistura foi deixada em refluxo por 16 h. Concentrada sob vácuo. Dissolvida em ácido acético (1,0 mL, 17,5 mmol) e uréia adicioanda (11,9 mg, 0,20 mmol) e deixada em refluxo por 72 h. Arrefecida e colocada
15 em água gelada, extraída três vezes com CHCl_3 , combinada com extratos, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu composto título (57,5 mg, 58%).

Parte K. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Combinado o produto da Parte J (56 mg, 0,10 mmol) e EtOAc (1,0 mL) e adicionado 10% de paládio em carbono (10 mg). Agitado sob um balaão de gás H_2 por 16 h. Filtrado através de Celite e concentrado a vácuo. Dissolvido em CH_2Cl_2 (1,0 mL), adicionado Et_3N (16 μL , 0,115 mmol) e cloreto de metanosulfonila (8,7 μL , 0,112 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 30 min. Concentrado sob vácuo e purificação por cromatografia em
25 coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu o composto título (10 mg, 20%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 – 1.48 (m, 9 H) 2.71 (t, $J=6.62$)
Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.82 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.26 (s, 2 H) 7.41 (dd, $J=8.82, 1.84$ Hz, 1 H)
7.59 – 7.76 (m, 2 H) 7.89 – 8.04 (m, 3 H) 10.03 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 494 (M-H)⁻.

Exemplo 4A. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2,3).



Parte A. Preparação de N-(6-bromonaftalen-2-il)metanosulfonamida.

Uma solução do produto do Exemplo 3, Parte B (4,48 g, 20,17 mmol) em piridina (100 mL) foi tratado gota a gota com o cloreto de metanosulfonila (1,97 mL, 2,89 g, 25,2 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 1 h. Diluído com tolueno e concentrado aob vácuo duas vezes. O resíduo foi extraído com EtOAc e lavado com água, ácido cítrico 1M e solução salina. Tratado com Darco G-60, seco em Na₂SO₄, filtrado em celite e concentrado a vácuo. Sólido foi triturado com éter-hexano, coletado por filtração e seco em vácuo para dar o composto título como um sólido rosa claro (3,32 g, 55%).

10 Parte B. Preparação de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte A (1,00 g, 3,33 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol), acetato de potássio (0,98 g, 9,99 mmol) e Combiphos Pd6 (84 mg, 0,17 mmol) em tolueno (22 mL) foi aquecida em refluxo por 3 h. Arrefecida e diluída com acetato de etila e água. A mistura foi tratada com Darco G-60 e filtrada em celite. O filtrado foi lavado com água e solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. Óleo foi dissolvido em éter e precipitado por adição de hexanos. O produto foi coletado por filtração e lavado com hexanos. Evaporação do filtrado e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos. O composto título a partir de cristalização e cromatografia foi obtido como um sólido branco (927 mg, 80%).

20 Parte C. Preparação de terc-butil 3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)denilcarbamato.

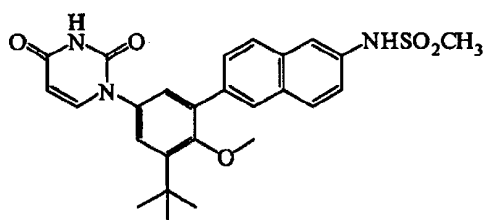
Combinado o produto do Exemplo 3, Parte H (87 mg, 0,243 mmol), o produto da Parte B (169 mg, 0,486 mmol), tolueno (1,0 mL), etanol (1,0 mL) e carbonato de sódio (0,243 mL, 0,243 mmol) em um tubo selado e desgaseificado com gás N₂ por 20 min. Tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (5,61 mg, 4,86 μmol) foi adicionado e o desgaseificação continuou outros 5-10 min. Aquecimento a 90-95°C por 16 h. Arrefecimento e concentração a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu o composto título (92,2 mg, 76%).

30 Parte D. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Uma solução do produto da Parte C (90 mg, 0,180 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (1,0 mL, 12,98 mmol) em temperatura ambiente por 1 h. Concentrada a vácuo, resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com 10% de NaHCO₃, e solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. Dissolvido em DMF (1,4 mL) e arrefecido a -25°C e adicionado isocianato de (E)-3-metóxi-acriloila (0,633 mL, 0,361 mmol) gota a gota enquanto mantendo a temperatura abaixo de -10°C. Aquecimento para temperatura ambiente e agitada por 2 h. Colocada no éter, lavada com água, e solução salina. Seca em

Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Adicionado uma mistura de H₂SO₄ (0,1 mL, 1,876 mmol), água (1,0 mL) e EtOH (1,0 mL) e agitada a 100°C por 16 h. Arrefecida e concentrada a vácuo. Colocada em água, extraída com EtOAc, extratos combinados e lavados com solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH/CHCl₃ deu o composto título (53 mg, 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9H) 3.08 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 5.65 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=15.81, 2.57 Hz, 2 H) 7.42 (dd, *J*=8.82, 1.84 Hz, 1 H) 7.65 – 7.76 (m, 2 H) 7.80 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.96 (t, *J*= 8.27 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.41 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 494 (M+H)⁺; (ESI-) *m/z* 492 (M-H)⁻.

Exemplo 4B. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftelen-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.3).



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-6-iodo-4-nitrofenol.

Ao produto do Exemplo 3, Parte E (4,5 g, 23,05 mmol) dissolvido em MeOH (120 mL) e água (30 mL) foi adicionado monocloreto de iodo (1,155 mL, 23,05 mmol) gota a gota por um período de 10 min. A mistura foi agitada por 2 h e diluída em 1 L de água e permitida descansar por uma noite. O material sólido foi coletado por filtração e lavada com 3 x 50 mL com água e seca sob vácuo por uma noite para dar um sólido bege (7,14 g, 96%).

Parte B. Preparação de 1-terc-butil-3-iodo-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

A uma solução arrefecida em banho de gelo do produto da Parte A (5,5 g, 17,13 mmol) em MTBE (15 mL) em um recipiente de pressão de 50 mL foi adicionado trimetilsilil diazometano 2,0 M (12,85 mL, 25,7 mmol) seguido por adição gota a gota de metanol (1,0 mL) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitado em temperatura ambiente por 16 h, arrefecido e a pressão foi liberada. A solução foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com 1,0 M HCl, solução de carbonato de potássio saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um óleo vermelho que foi usado sem purificação (5,4 g, 84%).

Parte C. Preparação de 3-terc-butil-5-iodo-4-metoxianilina.

Uma mistura do produto da Parte B (5,80 g, 17,31 mmol), cloreto de amônio (1,389 g, 26,0 mmol), e ferro (4,83 g, 87 mmol) em THF/MeOH/água (200 mL total, 2/2/1) foi deixada em refluxo por 2 h, arrefecida e filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar um óleo marrom (5,28 g,

100% de produção).

Parte D. Preparação de (E)-N-(3-terc0butil-5-iodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metóxiacrilamida.

A uma solução do produto da Parte C (3,05 g, 10 mmol) em DMF (50 mL) a -20°C sob N₂ foi adicionado em um rápido gotejamento de uma solução de 0,4 M em benzeno de isocianato de (E)-3-metoxiacrilóil (50,0 mL, 20.000 mmmol, preparado pelo método de Santana et al, J. Heterocyclic Chem. 36:293 (1999)). A solução foi agitada por 15 min a -20°C, aquecida em temperatura ambiente por 45 min e diluída com EtOAc.

O orgânico foi lavado com água e solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado em um sólido marrom. O resíduo foi triturado em Et₂O/hexano para dar um pó fino que foi coletado por filtração e seco em vácuo para dar o composto título como um pó bege (2,46 g, 57%).

Parte E. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

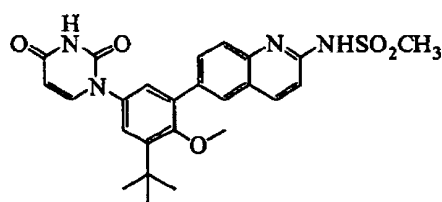
A uma suspensão do produto a partir da Parte D (2,46 g, 5,69 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado uma solução de 5,5 mL de H₂SO₄ em 50 mL de água e a mistura foi aquecida a 110°C por 2,5 h para dar uma solução clara. Arrefecida e diluída com 50 mL de água enquanto é agitada para dar um sólido cor creme que foi coletado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para dar o composto título (2,06 g, 90%).

Parte F. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em um tubo de microondas, o produto da Parte E (104 mg, 0,26 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (108 mg, 0,31 mmol), e solução de carbonato de sódio 1,0 M (312 µL, 0,31 mmol) e, 1:1 etanol-tolueno (1,7 mL) foi desgaseificado por difusão de nitrogênio por 15 min. Completo diclorometano cloreto 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (9 mg, 0,011 mmol) foi adicionado, e desgaseificação foi continuado por outros 5 min. O tubo foi selado e aquecido em microondas a 100°C por 1 h. Diluído com diclorometano e lavado com solução de ácido cítrico 1M e solução salina. A camada orgânica foi então agitada com (3-mercaptopropil) sílica gel por 1 h. Filtrada através de celite e concentrada a vácuo. Triturada com éter, metanol, e então novamente com éter para dar o composto como um sólido quase branco (32 mg, 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 8,03 (s, 1 H) 7.96 (t, J=8.09 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.63 - 7.79 (m, 2 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 1.43 (s, 9 H). MS (+ESI) m/z (rel Abundância): 494 (100, M+H), 511 (90, M+NH₄), 987 (20, 2M+H), 1009 (8, 2M+Na).

Exemplo 5. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-

il)-2-metoxifenil)quinolin-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2,5).



Parte A. Preparação de (E)-N-(4-bromofenil)-3-metoxiacrilamida.

Combinado 4-bromoanilina (285 mg, 1,659 mmol), CH_2Cl_2 (2,0 mL) e piridina (0,25 mL, 3,09 mmol) e lentamente adicionado cloreto de (E)-3-metoxiacrilóila (200 mg, 1,659 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 2 h. O sólido amarelo resultante foi filtrado e lavado com água. O sólido foi seco sob vácuo para dar o composto título (406 mg, 96%).

Parte B. Preparação de 6-bromoquinolin-2(1H)-ona.

O produto da Parte A (395 mg, 1,542 mmol) foi adicionado em porções a H_2SO_4 (4,5 mL). Agitado por 3 h em temperatura ambiente, colocado em gelo quebrado. Sólido foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para dar o composto título (203 mg, 59%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-2-cloroquinilina.

A oxicloreto de fósforo (2,5 mL, 26,8 mmol) foi adicionado, em porções, o produto da Parte B (200 mg, 0,893 mmol). Deixado em refluxo por 1 h, arrefecido em temperatura ambiente e colocado em gelo quebrado. Extraído com CHCl_3 , o extrato combinado seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado sob vácuo para dar o composto título (173 mg, 80%).

Parte D. Preparação de 6-bromo-2-aminoquinolina.

O produto da Parte C (173 mg, 0,713 mmol), acetamida (843 mg, 14,27 mmol) e carbonato de potássio (493 mg, 3,57 mmol) foram combinados e aquecidos a 200°C por 2h. Arrefecido a temperatura ambiente, onde ele foi solidificado. Dissolvido em uma mistura de CHCl_3 e água. Camada aquosa foi extraída duas vezes mais com CHCl_3 , extratos foram combinados, lavados com solução salina e seco em Na_2SO_4 , filtrados com $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ para dar o composto título (92 mg, 58%).

Parte E. Preparação de N-(6-bromoquinolin-2-il)-N-metilsulfonil)metanosulfonamida.

Combinado o produto da Parte D (90 mg, 0,403 mmol) e CH_2Cl_2 (2,0 mL) e adicionado trietilamina (0,062 mL, 0,444 mmol) e cloreto de metanosulfonila (0,035 mL, 0,444 mmol). Foi agitado em temperatura ambiente por 16 h. Trietilamina (0,062 mL, 0,444 mmol) e o cloreto de metanosulfonila (0,035 mL, 0,444 mmol) foram adicionados e agitados em temperatura ambiente por 1 h. Diluídos com EtOAc, lavados com ácido cítrico 10%, NaHCO_3 10% e solução salina. Secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados sob vácuo. Dissolvidos em EtOAc e colocados em excesso de hexano. Sólido coletado por filtração para dar o composto título (94 mg, 61%).

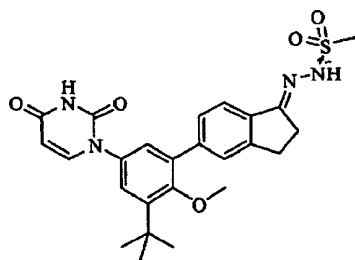
Parte F. Preparação de N-(metilsulfonil)-N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-il)metanosulfonamida.

Combinado do produto da Parte E (94 mg, 0,248 mmol), bis(pinacolato)diboro (94 mg, 0,372 mmol), acetato de potássio (73,0 mg, 0,744 mmol), Combi-Phos®PD6 (6,22 mg, 0,012 mmol) e tolueno (1,5 mL) e deixado em refluxo por 18 h. Foi arrefecido em temperatura ambiente, diluído com EtOAc e água, filtrado em Celite, separado as fases, lavado a fase orgânica com solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu o composto título (67 mg, 63%).

Parte G. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-2-il)metanosulfonamida.

Combinado em um tubo de microondas o produto a partir do Exemplo 4B, Parte E (27 mg, 0,067 mmol), o produto da Parte F (37,4 mg, 0,088 mmol), etanol (1,0 mL), tolueno (1,0 mL) e carbonato de sódio 1M (0,067 mL, 0,067 mmol) e a solução foi desgaseificada usando gás N₂ por 20 min. Tetraquis(trifenilfosfino)paládio (O) (1,559 mg, 1,349 μmol) foi adicionado e a solução foi desgaseificada por 5 min adicionais. O tubo foi selado e aquecido no microondas a 100°C por 45 min. Solução arrefecida diluída com 1:1 de EtOAc:água e filtrada através de Celite. Camada aquosa foi extraída duas vezes mais com EtOAc, extratos orgânicos combinados e lavados com solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH/CHCl₃ deu composto título (13,7 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃) δ 1.45 (s, 9H) 3.18 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.83 (dd, *J*=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*= 8.82 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.82 – 7.91 (m, 2 H) 7.98 (d, *J*=9.19 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 495 (M+H)⁺; (ESI-) *m/z* 493 (M-H)⁻.

Exemplo 6. Preparação de (E)-N'-(5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-2,4).



Parte A. Preparação de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ona.

Uma mistura de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (2,50 g, 11,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,61 g, 14,21 mmol), acetato de potássio (3,49 g, 35,5 mmol) e CombiPhos Pd6 (178 mg, 0,36 mmol) em tolueno (60 mL) foi aquecida em refluxo por 8 h. Arre-

fecida, diluída com EtOAc e extraída com água (2x) e lavada com solução salina. Seca em Na_2SO_4 e agitada por 1 h com (3-mercaptopropil) sílica gel. Filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer um sólido amarelo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu um sólido amarelo. Triturada com hexanos gelados, filtrada e seca em vácuo para dar o composto título como um sólido fino quase branco (1,99 g, 65%). Uma segunda coleta de cristais (140 mg) foi obtida a partir de água mãe, trazendo a produção a 70%.

Parte B. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(1-oxo-2,3-diidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

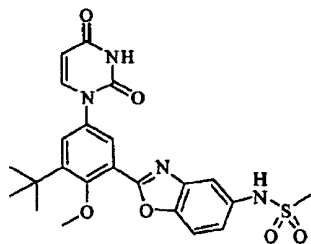
Um tubo de microondas, uma suspensão do produto a partir do Exemplo 4B, Parte E (130 mg, 0,33 mmol), o produto da Parte A (101 mg, 0,39 mmol), e solução de carbonato de sódio 1,0 M (390 μL , 0,39 mmol) em 1:1 de etanol-tolueno (1,20 mL) foi desgaseificado por difusão de nitrogênio por 15 min. A mistura foi tratada com complexo diclorometano cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (13 mg, 0,016 mmol) e desgaseificação foi continuado por outros 5 min e aquecimento a 100°C em microondas por 1 h. Foi arrefecida, diluída com EtOAc e extraída com solução de ácido cítrico 1 M e solução salina. A camada orgânica foi então agitada com (3-mercaptopropil) sílica gel por 1 h. Filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu o composto título como um sólido branco (80 mg, 61%).

Parte C. Preparação de (E)-N'-(5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida.

Uma suspensão do produto da Parte B (77 mg, 0,19 mmol) e metanosulfonilidrazida (22 mg, 0,20 mmol) em 3:1 THF:MeOH (1,9 mL) foi aquecido a 60°C por 24 h. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos para dar o composto título como um sólido branco (62 mg, 66%). ^1H RMN (300 MHz,

DMSO- d_6): δ 11.40 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 9.94 (s, 1 H) 7.76 (dd, $J=13.97, 8.09$ Hz, 2 H) 7.52 – 7.59 (m, 1 H) 7.51 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.11 – 7.40 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 2.96 – 3.19 (m, 5 H), 2.85 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H). MS (+ESI) m/z (rel. abundância) 497 (100, M+H), 1015 (5, 2M+Na).

Exemplo 7. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-bemtoxfenil)benzo[d]pxazol-5-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.6).



Parte A. Preparação de 3-terc-butil-2-hidróxi-5-nitrobenzoato de metila

3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzoato de metila (28,66 g, 108,4 mmol) foi dissolvido com agitação em 430 mL de ácido acético glacial e a mistura resultante foi tratada gota a gota com ácido nítrico vaporizado (90%, 179,26 mL). Quando a adição foi completada, a mistura resultante foi agitada por 2,5 h. A mistura reacional foi colocada em um 2,0 L de gelo quebrado e permitida descansar por 30 min. Após, 1,0 L de água foi adicionada e a mistura de água gelada foi permitida ferver. A mistura foi então filtrada, lavada com água e seca para prover o composto título (24,57 g, 89%).

Parte B. Preparação de 3-*tert*-butil-2-metóxi-5-nitrobenzoato de metila

3-*tert*-butil-2-hidróxi-5-nitrobenzoato de metila (11,41 g, 45,0 mmol), carbonato de potássio (9,34 g, 67,6 mmol), acetona (200 mL), e sulfato de dimetila (6,46 g, 67,6 mmol) foram adicionados juntos. A mistura resultante foi então aquecida em refluxo por 16 h. A mistura foi então filtrada e o sólido foi lavado com acetato de etila. O líquido orgânico resultante foi então concentrado sob vácuo e um óleo e re-dissolvido em acetato de etila (600 mL). A solução orgânica foi então lavada com água, seca, filtrada e concentrada sob vácuo para um óleo que foi então sujeito a purificação através de cromatografia em coluna (gradiente de 5% a 40% de EtOAc/Hexano) para produzir o composto título como um óleo (10,42, 87%).

Parte C. Preparação de 5-amino-3-*tert*-butil-2-metoxibenzoato de metila.

3-*tert*-butil-2-metóxi-5-nitrobenzoato de metila (10,42 g, 39,0 mmol), ferro em pó (malha 325, 10,89 g, 195 mmol), cloreto de amônio (3,13 g, 58,5 mmol), água (30 mL) e metanol (150 mL) foram adicionados juntos. A mistura resultante foi então deixada em refluxo por 1 h. A mistura foi então arrefecida a temperatura ambiente, filtrada através de celite, e a celite lavada com metanol. O filtrado foi então concentrado sob vácuo e dissolvido em acetato de etila (600 mL). A solução resultante foi então lavada com água e solução salina. O extrato orgânico foi então seco, filtrado e concentrado a vácuo para produzir o composto título como um óleo (9,25 g, 100%).

Parte D. Preparação de (E)-metil-3-*tert*-butil-2-metóxi-5-(3-(3-metoxiacrilóil)ureído)benzoato.

O produto obtido como descrito na Parte C (2,0 g, 8,43 mmol) foi dissolvido em 30 mL de N,N-dimetilacetamida e arrefecido a -25°C. Uma solução de 0,5 M de isocianato de E-3-metoxiacrilóila em benzeno (21,9 mL, 10,96 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 h, e então colocada em água. O produto foi extraído em diclorometano, lavado com solução salina, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado a vácuo para dar 100% de produção.

Parte E. Preparação de 3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

O produto da Parte D (3,1 g, 8,51 mmol) foi dissolvido em etanol (60 mL). Ácido sul-

fúrico (6 mL) foi adicionado a água (60 mL), então esta solução foi adicionada em uma porção de etanol. A mistura heterogênea foi aquecida a 100°C por 3 h. O etanol foi removido sob vácuo, e então a solução aquosa foi extraída com diclorometano e evaporada para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em flash, eluindo com metanol 1%/diclorometano para produzir 1,23 g (44%).

Parte F. Preparação de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzóico.

O produto da Parte E (1,23 g, 3,7 mmol) foi tomado em etanol (5 mL) e solução de hidróxido de sódio 1 molar (10 mL) e agitada em temperatura ambiente por 18 h. A solução foi diluída com HCl 1M e o sólido resultante foi filtrado e seco para dar 0,945 g (80%).

Parte G. Preparação de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benzaldeído.

O produto da Parte F (0,945 g, 2,97 mmol) foi tomado em cloreto de tionila (4,5 mL) e a mistura foi aquecida a 80°C por 40 min. Após evaporação para secar, o cloreto ácido foi dissolvido em THF seco (8 mL) e arrefecido a -78°C. Uma solução 1M de hidreto de tri-terc-butoxialumínio de lítio em THF (3,0 mL, 3,0 mmol) foi adicionada gota a gota. Após 45 min a reação gelada foi extinta com HCl 1 M (5 mL), extraída em acetato de etila, e purificada por coluna flash, eluindo com diclorometano seguido por metanol/diclorometano 1% para dar 0,635 g (71%).

Parte H. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(5-nitrobeno[d]oxazol-2-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

O produto da Parte G (400 mg, 1,323 mmol), 2-mino-4-nitrofenil (204 mg, 1,323 mmol), Carvão (Darco KB, 191 mg, 15,88 mmol) e tolueno (50 mL) foram adicionados a um frasco e a mistura foi aquecida a 120°C, e agitada aberta ao ar por 48 h. Filtrada através de Celite e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/MeOH deu o composto título (300 mg, 52%).

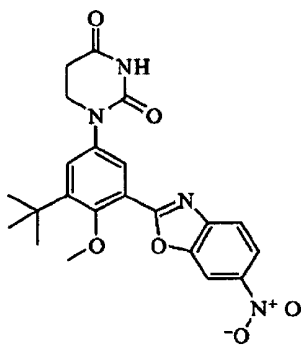
Parte I. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanosulfonamida.

O produto a partir da Parte H (300 mg, 0,687 mmol), ferro (192 mg, 3,44 mmol), e cloreto de amônio (55 mg, 1,031 mmol) foi adicionado a uma mistura de THF (15 mL), EtOH (15 mL) e água (4,5 mL). A solução resultante foi aquecida a 90°C por 45 min, e arrefecida. Filtrado através de Celite, lavado com etanol, e concentrado sob vácuo. O sólido foi dissolvido em acetato de etila, e lavado com água. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. O sólido (75 mg, 0,185 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 mL), e piridina (0,045 mL, 0,554 mmol) e cloreto de metanosulfonila (0,025 mL, 0,323 mmol) foram adicionados e agitados em temperatura ambiente por 16 h. CH₂Cl₂ foi adicionado seguido por lavagem com HCl 1N. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. Purificação por cromatografia em

coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/MeOH proveu o composto título como um sólido (9,8 mg, 3%, dois passos). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.46 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz,

1H), 7.81 (dd, J=9.9,8.8Hz, 2H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8,1.8Hz, 1H), 5.68 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). MS: m/z 485 (M+H)⁺.

Exemplo 8. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (composto IA-L0-2.6).



Parte A. Preparação de ácido 3-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(metoxicarbonil)fenilamino)propanóico.

O produto do Exemplo 7, Parte C (16,44 g, 69,3 mmol) foi dissolvido em tolueno (200 mL). Esta mistura foi aquecida a refluxo e ácido acrílico adicionado ao longo do tempo (1 mL de ácido acrílico adicionado cada 3 h, 5,23 mL totais, 76,2 mmol). A mistura foi então deixada em refluxo por 24 h. A mistura foi então arrefecida e concentrada a vácuo para secar para produzir um óleo como o composto título bruto que foi usado diretamente na próxima reação.

Parte B. Preparação de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

O produto da Parte A (21,43 g, 69,3 mmol), uréia (10,4 g, 173 mmol) e ácido acético (glacial, 200 mL) foram adicionados juntos. A mistura foi então aquecida a 120°C por 18,5 h seguida por concentração sob vácuo para secar um óleo. A este óleo foi adicionado metanol (13 mL), e acetato de etila (350 mL). A mistura resultante foi permitida descansar por 24-48 h em que um precipitado foi formado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com uma pequena quantidade de metanol (10 mL) e então ar seco para produzir o composto título como um sólido (15,26 g, 66%).

Parte C. Preparação de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benzóico.

O produto da Parte B (4,52 g, 13,52 mmol), metanol (70 mL), e tetraidrofurano (70 mL) foram adicionados juntos. A mistura foi então agitada vigorosamente até uma solução homogênea resultada. Uma vez homogênea, uma solução de hidróxido de sódio aquosa (1,0 M, 68 mL) foi adicionada. A mistura foi então agitada por 12 h, a mistura foi então con-

centrada sob vácuo para remover o solvente orgânico, seguido pela adição de ácido clorídrico aquoso (1,0 M, 80 mL) que resulta na formação sólida. A mistura foi então concentrada sob vácuo. A este material foi adicionado ácido clorídrico (12 M, 100 mL) e o material resultante aquecido a 100°C por 1,5 h. A reação foi então arrefecida e água adicionada. O sólido resultante foi filtrado, e seco para produzir o composto título como um sólido (3,55 g, 82%).

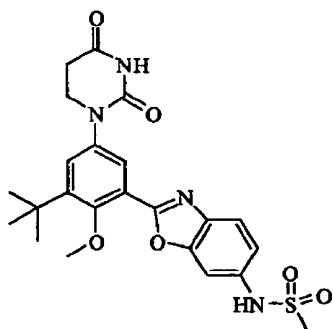
Parte D. Preparação de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-2-metóxi-benzaldeído.

O produto obtido na Parte C (4,07 g, 12,71 mmol) e cloreto de tionila (40,82 mL, 559 mmol) foram combinados e a mistura foi deixada em refluxo por 2 h, seguido pela concentração sob vácuo para obter um produto sólido colorido amarelo claro. O sólido foi dissolvido em tetraidrofurano (125 mL), a solução arrefecida a -78°C. A mistura foi agitada a 78°C por 2 h. A reação foi extinta com ácido clorídrico (aq., 1M, 25 mL) a -78°C. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente e acetato de etila foi adicionado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução de bicarbonato de sódio meio saturada. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir um sólido como o composto título (3,73 g, 96%).

Parte E. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)diidropirimidina-2,4(1H-3H)-diona.

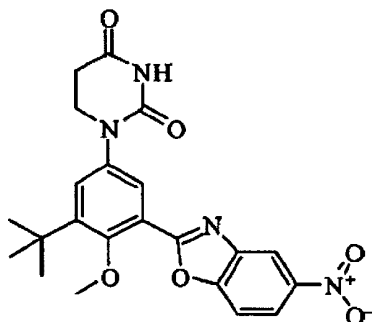
Uma mistura do produto da Parte D (75 mg, 0,246 mmol), 2-amino-5-nitrofenol (38 mg, 0,246 mmol) e carvão Darco KB (excesso) foi deixado em refluxo em tolueno (10 mL) por 24 h sob exposição a atmosfera de oxigênio. Arrefecida, filtrada e purificada por cromatografia HPLC de fase reversa eluindo com um gradiente de 40-100% de acetonitrila em água (0,1% TFA) para obter o composto título como um sólido (96 mg, 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.42 (s, 9 H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.82 - 3.88 (m, 2 H) 7.56 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.44 (s, 1 H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

Exemplo 9. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-6-il)metanosulfonamida (composto UA-L0-2.5).



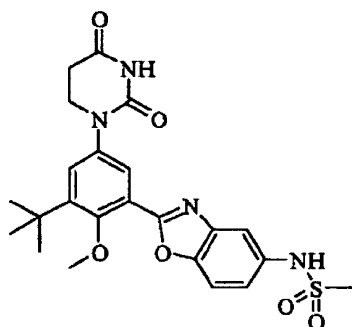
O produto do Exemplo 8 (96 mg, 0,219 mmol) reagiu um ferro (0,614 g, 1,10 mmol), e cloreto de amônio (0,176 g, 0,329 mmol) em presença de uma mistura de tetraidrofurano (5 mL), etanol (5 mL) e água (3 mL). A mistura foi aquecida a 90°C por 45 min, arrefecida a temperatura ambiente. Filtrada através de uma cama de celite (10 g), lavada com etanol (20 mL), e o filtrado foi concentrado sob vácuo para um sólido. O sólido resultante foi dissolvido em acetato de etila e lavado co água. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo para um sólido amarelo, provendo a anilina correspondente. O sólido foi dissolvido em diclorometano (10 mL), piridina (0,670 mL, 0,657 mmol) e cloreto de metanosulfonila (0,221 mL, 0,329 mmol) foram adicionados e a solução agitada em temperatura ambiente por 16 h. CH₂Cl₂ foi adicionado seguido por lavagem com solução de HCl aq. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel com 98:2 CH₂Cl₂: MeOH deu oo composto título como um sólido (25 mg, 21%, dois passos). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.41 (s, 9 H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.83 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.28 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

Exemplo 10. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L0-2,7).



O produto do Exemplo 8, Parte D (150 mg, 0,493 mmol) foi reagido com 2-amino-4-nitrofenol (76 mg, 0,493 mmol) de acordo com os procedimentos do Exemplo 8, Parte E para prover o composto título como um sólido (70 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.42 (s, 9H) 2,74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.85 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.40 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.43 (s, 1 H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

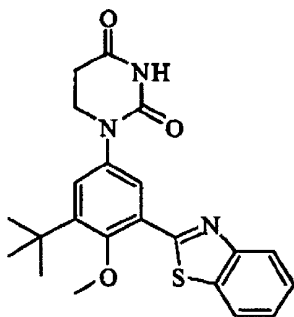
Exemplo 11. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanosulfonamida (composto IA-L0-2,8).



O produto do Exemplo 10 (65 mg, 0,148 mmol) foi reagido de acordo os procedimentos do Exemplo 9 para prover o composto título como um sólido (42 mg, 44%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.41

(s, 9 H) 2.73 (t, $J=6.43$ Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 3.83 (t, $J=6.43$ Hz, 2 H) 7.31 (dd, $J=8.64, 2.02$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.82 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

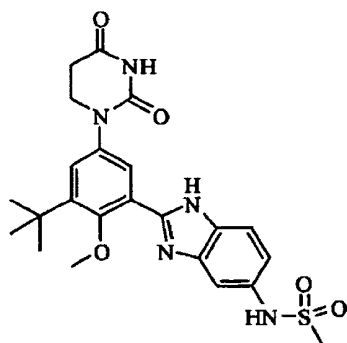
Exemplo 12. Preparação de 1-(3-benzo[d]tiazol-2-il)-5-terc-butil-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L0-2,3).



O produto a partir do Exemplo 8, Parte D (75 mg, 0,246 mmol) foi reagido com 2-aminobenzeno tiol (0,026 mL, 0,246 mmol) de acordo com os procedimentos do Exemplo 8, Parte E para prover o composto título como um sólido (25 mg, 25%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.44 (s, 9H) 2.73 (t, $J=6.43$ Hz, 2

H) 3.62 (s, 3 H) 3.84 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 2 H) 7.86 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 8.13 (dd, $J=17.28, 7.72$ Hz, 2 H) 10.40 (s, 1 H). MS ESI+ (410) (M+H)+.

Exemplo 13. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanosulfonamida composto IA-L0-2.1).



Parte A. Preparação de N-(3,4-dinitrofenil)metanosulfonamida.

Uma mistura de 3,4-dinitroanilina (5,27 g, 28,8 mmol), cloreto de metanosulfonila (3,36 mL, 43,1 mmol) e piridina (5,83 mL, 71,9 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi agitado por 24 h. Mistura foi concentrada sob vácuo para prover um composto título semi-sólido bruto que
5 foi usado sem purificação adicional.

Parte B. Preparação de N-(3,4-diaminofenil)metanosulfonamida.

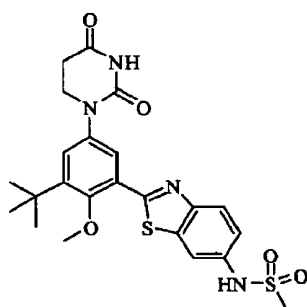
O produto a partir da Parte A (7,51 g, 28,8 mmol) foi reagido com ferro (16 g, 288 mmol) e NH₄Cl (3,84 g, 71,9 mmol) em refluxo de CH₃OH (100 mL) e água (20 mL) por 2 h. Filtrado através de celite e concentrado a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de
10 sílica gel eluindo com MeOH/CH₂Cl₂ provido o composto título como um semi-sólido escuro (0,5g, 8%).

Parte C. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxfenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanosulfonamida.

Uma mistura do produto do Exemplo 8, Parte D (200 mg, 0,657 mmol) foi reagido
15 com o produto da Parte B (132 mg, 0,657 mmol) de acordo com os procedimentos do Exemplo 8, Parte E para prover o composto título como um sólido (112 mg, 34%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.43 (s, 9H)

2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.82 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.48 - 7.64 (m, 2 H) 7.72 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.57 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 12.55 (s, 1 H). MS ESI+ (486) (M+H)+.

Exemplo 14. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-6-il)metanosulfonamida (composto IA-L0-2.2).



20 Parte A. Preparação de N-(3-cloro-4-nitrofenil)metanosulfonamida.

Uma mistura de 3-cloro-4-nitroanilina (4,85 g, 28,1 mmol), cloreto de metanosulfonila (3,29 mL, 42,2 mmol) e piridina (6,82 mL, 84 mmol) em THF (100 mL) foi agitado por 24 h. Vertida em HCl 1 M (500 mL). O precipitado resultante foi filtrado e seco a ar para prover o
composto título como um sólido (7,03 g, 100%).

25 Parte B. Preparação de N-(3-(4-metoxibenziltio)-4-nitrofenil)metanosulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte A (7,0 g, 27,9 mmol), (4-metoxifenil)metanotiol (3,89 mL, 27,9 mmol) e K₂CO₃ (11,58 g, 84 mmol) em DMF foi aquecido a 100°C por 12 h. Arrefecida e vertida em HCl 1M (800 mL). O precipitado resultante foi filtrado e seco para

prover o composto título como um sólido amarelo (6,98 g, 68%).

Parte C. Preparação de N-(4-amino-3-(4-metoxibenzil)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte B (6,98 g, 19,0 mmol) foi reagido de acordo com os procedimentos do Exemplo 13, Parte B para prover o composto título como um semi-sólido amarelo
5 (4,44 g, 69%).

Parte D. Preparação de N,N'-(3,3'-disulfanodiilbis(4-amino-3,1-fenileno))dimetanosulfonamida.

O produto da Parte C (708 mg, 2,09 mmol) foi reagido com acetato de mercúrio (II) (667 mg, 2,09 mmol), anisol (0,457 mL, 4,18 mmol) e TFA (10 mL) a 0°C por 45 min. Concentrado sob vácuo e dissolvido em MeOH. Sulfeto de hidrogênio foi borbulhado na solução
10 por 1 h seguido por filtração e concentração sob vácuo. Purificação por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/hexano deu o composto título como um sólido amarelado (340 mg, 75%).

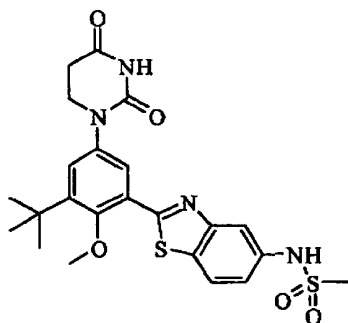
Parte E. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-6-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte D (100 mg, 0,23 mmol) foi reagido com o produto do Exemplo 8, Parte D (140 mg, 0,46 mmol), trifenilfosfina (60,4 mg, 0,23 mmol) e ácido 4-metilbenzeno-sulfônico (0,0054 mL, 0,046 mmol) em refluxo com tolueno por 3 h. Concentrado a vácuo e purificado por cromatografia de HPLC de fase reversa eluindo um gradiente de 40-100% de acetonitrila em água (0,1% TFA) para dar o composto título como um sólido (99 mg, 43%).
20

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.43 (s, 9H) 2,73 (t, J=6,62

Hz, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 3.83 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.39 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H). MS ESI+ (503) (M+H) $^+$.

Exemplo 15. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-5-il)metanosulfonamida (composto IA-L0-2.4).



Parte A. Preparação de N-(4-cloro-3-nitrofenil)metanosulfonamida.

25 Uma mistura de 4-cloro-3-nitroanilina (5,0 g, 29 mmol), cloreto de metanosulfonila (2,37 mL, 30,4 mmol) e piridina (5,9 mL, 72,4 mmol) em THF (100 mL) foi agitado por 24 h. Vertida em HCl 1 M (500 mL). O precipitado resultante foi filtrado e seco para prover o composto título como um sólido (6,7 g, 92%).

Parte B. Preparação de N-(4-(4-metoxibenziltio)-3-nitrofenil)metanosulfonamida.

Uma mistura fo produto da Parte A (3,0 g, 12 mmol), (4-metoxifenil)metanotiol (1,67 mL, 12 mmol) e K_2CO_3 (4,96 g, 36 mmol) em DMF foi aquecida a 100°C por 12 h. Arrefecida e vertida em HCl 1M (800 mL). O precipitado resultante foi filtrado e seco para prover o
5 composto título como um sólido amarelo (1,95 g, 44,2%).

Parte C. Preparação de N-(3-amino-4-(4-metoxibenziltio)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte B (1,43 g, 3,88 mmol) foi reagido de acordo com os procedi-
mentos do Exemplo 13, Parte B para prover o composto título como um sólido branco (1,31
g, 100%).

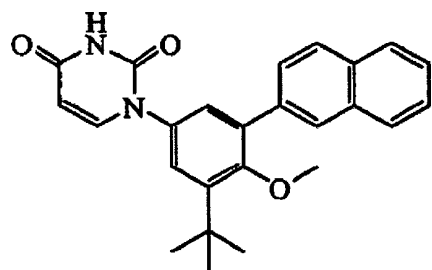
10 Parte D. Preparação de N.N'-(4,4'-disulfanodiilbis(3-amino-4,1-
fenileno)dimetanosulfonamida.

O produto da Parte C (75 mg, 0,222 mmol) foi reagido com acetato de mercúrio (II)
(70,6 mg, 0,222 mmol), anisol (0,048 mL, 0,443 mmol) e TFA (10 mL) a 0°C por 45 min.
Concentrado sob vácuo e dissolvido em MeOH. Gás sulfeto de hidrogênio foi borbulhado na
15 solução por 1 h seguido por filtração e concentração sob vácuo. Purificação por cromatogra-
fia de coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano deu o composto títutlo como um sólido
amarelado (34 mg, 71%).

Parte E. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-
metoxifenil)benzo[d]tiazol-5-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte D (50 mg, 0,115 mmol) foi reagido com o produto do Exemplo 8,
Parte D (70 mg, 0,230 mmol), trifenilfosfino (30,2 mg, 0,115 mmol) e ácido 4-
metilbenzenosulfônico (0,00267 mL, 0,023 mmol) em refluxo com tolueno por 3 h. Concen-
trado sob vácuo e purificado por cromatografia HPLC de fase reversa eluindo com um gradi-
ente de 40-100% de acetonitrila em água (0,1% TFA) para dar o composto título como um
sólido (40 mg, 33%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.43 (s, 9H)
2.73 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 3.84 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.35 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1
H) 7.46 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1 H)
9.98 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H). MS ESI+ (503) (M+H)+.

20 Exemplo 16. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(naftalen-2-il)fenil)pirimidina-
2,4(1H,3H)-diona (composto IB-L0-2.1).



Parte A. Preparação de terc-butil 3-terc-butil-4-metóxi-5-(naftalen-2-il)fenil carbama-

to.

Em um tubo Schlenk re-selável, uma solução do produto do Exemplo 3, Parte H (200 mg, 0,56 mmol), ácido naftaleno-2-borônico (144 mg, 0,84 mmol) e solução de carbonato de sódio 1,0 M (558 μ L, 0,56 mmol) em tolueno (2,8 mL) foram desgaseificados por borrifação de nitrogênio por 10 min. A mistura foi tratada com complexo diclorometano cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (14 mg, 0,017 mmol) e desgaseificação foi continuada por outros 5 min. O tubo Schlenk foi selado e aquecido a 95°C por 18 h. Arreferido e diluído com acetato de etila e água. Tratado com Darco G-60 e filtrado através de celite. O filtrado foi extraído com água (2x) e solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-75% de EtOAc em hexanos deu o composto título como um óleo (210 mg, 93%).

Parte B. Preparação de 3-terc-butil-4-metóxi-5-(naftalen-2-il)anilina.

O produto da Parte A (210 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em HCl 4 N em dioxano (4,0 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 h. Concentração sob vácuo produziu um sólido, que foi suspenso em acetato de etila e agitado com solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para dar o composto título, como um óleo marrom (111 mg, 70 %).

Parte C. Preparação de (E)-N-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(naftalen-2-il)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

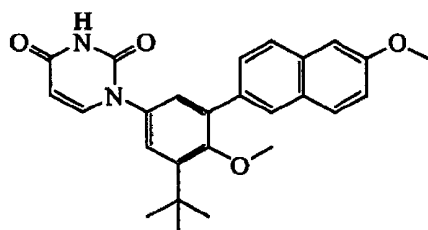
Uma solução do produto da parte B (111 mg, 0,36 mmol) em DMF seco (2,9 mL) a -20°C foi tratado com solução de isocianato de (E)-3-metoxiacriiloila (0,66 mL, de 0,55 M em benzeno, 0,36 mmol) seguido por aquecimento gradual para temperatura ambiente. Após agitação por 30 min, a mistura foi arrefecida novamente a -20°C e mais solução de isocianato de (e)-3-metoxiacriiloila (1,0 mL, 0,55 mmol) foi adicionada. Após aquecimento novamente em temperatura ambiente por 30 min, a reação foi completa. Diluída com EtOAc e extraída com água e solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em columna de sílica gel eluindo com 10-100% de EtOAc em hexano deu o composto título como um óleo amarelo claro (144 mg, 92%).

Parte D. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(naftalen-2-il)fenil)pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona.

Uma suspensão do produto da Parte C (144 mg, 0,33 mmol) em 2:2:2 etanol-água-THF (15 mL) foi tratada com solução de ácido sulfúrico 1N (3,0 mL) seguida por aquecimento a 100°C por 24 h. Arrefecida e diluída com EtOAc e extraída com água e solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em columna de sílica gel eluindo com 10-100% de EtOAc em hexano deu o composto título como um sólido branco (62 mg, 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-

d_6): δ 11.42 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.90 - 8.04 (m, 3 H), 7.81 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=6.25, 3.31$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H), 5.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H). MS +ESI m/z (rel Abundância) 401 (100, M+H), 418 (30, M+NH₄).

Exemplo 17. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona composto IB-L0-2.2).



A-998288.0

Parte A. Preparação de terc-butil 3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil carbamato.

5 O produto do Exemplo 3, Parte H (158 mg, 0,44 mmol) foi reagido com ácido 6-metóxi-naftalen-2-ilborônico (107 mg, 0,52 mmol) de acordo com os procedimentos do Exemplo 16, Parte A para prover o composto título como um sólido branco (92 mg, 47%).

Parte B. Preparação de 3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)anilina.

10 O produto da Parte A (92 mg, 0,21 mmol) foi reagido de acordo com os procedimentos do Exemplo 16, Parte B para prover o composto título como um sólido rosa (71 mg, 99%).

Parte C. Preparação de (E)-N-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

15 O produto da Parte B (71 mg, 0,21 mmol) foi reagido de acordo com os procedimentos a partir do Exemplo 16, Parte C para prover o composto título como um sólido amarelo-colorido (58 mg, 59%).

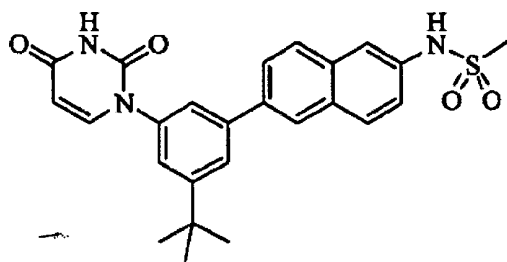
Parte D. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil)pirimidina-2,4-diona.

20 Uma solução do produto da Parte C (58 mg, 0,13 mmol) em 2:1:1 etanol-THF-água (4,0 mL) foi tratado com solução de ácido sulfúrico 1,0 M (3,0 mL) seguido por aquecimento a 95°C por 24 h. Arrefecida e diluída com EtOAc. Extraída com água e solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-100% de EtOAc em hexanos deu o produto como um sólido rosa claro (28 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (s, 1H)

8.00 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J=8.64, 4.60$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J=9.01, 2.39$ Hz, 1 H), 5.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H). MS +ESI m/z (rel abundância) 431 (100, M+H), 448 (45, M+NH₄).

25 Exemplo 18. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-

il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.8).



Parte A. Preparação de 2-bromo-4-terc-butil-6-nitroanilina.

Uma suspensão de 4-terc-butil-2-nitroanilina (1,033 g, 5,32 mmol) em ácido acético glacial (7,8 mL) foi aquecido com um disparador de calor até todos os sólidos serem dissolvidos. A solução foi então arrefecida e tratada aos poucos com hidrobrometo perbrometo de piridina (1,96 g, 6,12 mmol). Após adição, a solução foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi adicionada à água (50 mL) e tratada com uma pequena quantidade de sulfito de sódio. Após agitação por 30 min, o precipitado foi coletado por filtração. O sólido obtido foi lavado com água e dissolvido em EtOAc. Lavado com água e solução salina. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo para prover o composto título como um sólido amarelo-laranja (1,36 g, 94%).

Parte B. Preparação de 1-bromo-3-terc-butil-5-nitrobenzeno.

Uma solução de terc-butil nitrito (300 µL de 90%, 261 mg, 2,27 mmol) em DMF seco (4 mL) foi aquecido a 50°C e foi tratado com uma solução do produto da Parte A (414 mg, 1,52 mmol) em DMF (3,5 mL). Após uns poucos minutos de agitação, a solução começou a borbulhar vigorosamente. Após aquecimento a 50°C por 1 h. Após 18 h em temperatura ambiente, terc-butil nitrito (1,2 mL) foi adicionado e a mistura aquecida a 50°C por 2 h. Arrefecida e diluída com EtOAc. Lavada com água e solução salina. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5-40% de acetato de etila em hexanos deu o composto título como um óleo amarelo claro (159 mg, 41%).

Parte C. Preparação de 3-bromo-5-terc-butilanilina.

Uma solução do produto da Parte B (770 mg, 2,98 mmol) em 3:3:1 metanol-água-THF (14,9 mL) foi tratado com cloreto de amônio (239 mg, 4,47 mmol) e ferro em pó (833 mg, 14,92 mmol) seguido por aquecimento em refluxo por 8 h. Diluída em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo para dar o composto título como um óleo amarelo.

Parte D. Preparação de (E)-N-(3-bromo-5-terc-butilfenilcarbamoil)-3-metóxi acrilamida.

Uma solução do produto da Parte C (681 mg, 2,99 mmol) em DMF seco (23 mL) a -30°C foi tratada gota a gota com a solução 0,4 M de isocianato de (E)-3-metoxiacrilóila em benzeno (14,9 mL, 5,96 mmol). A solução foi agitada a -30°C por 30 min seguido por aquecimento gradual para temperatura ambiente, e então agitada por 18 h. Diluída com EtOAc e

lavada com água e solução salina. Seca em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado sob vácuo para fornecer um sólido amarelo, que foi triturado com éter-hexanos e coletado por filtração. Seco em vácuo para dar o composto título como um pó marrom claro (951 mg, 90%).

Parte E. Preparação de 1-(3-bromo-5-terc-butilfenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

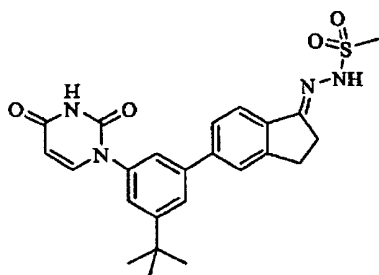
5 Uma suspensão do produto da Parte D (951 mg, 2,68 mmol) em etanol (25 mL) foi tratada com uma solução de ácido sulfúrico concentrado (2,60 mL, 4,78 g, 18,22 mmol) em água (13,4 mL) seguido por aquecimento a 100°C por 1 h. Arrefecido e concentrado para remover etanol. Arrefecido a 0°C e o precipitado foi coletado por filtração e lavado com água. Seco sob vácuo para dar o composto título como um sólido laranja (619 mg, 72%).

10 Parte F. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Em um tubo de microondas, uma suspensão do produto da Parte E (104 mg, 0,32 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (134 mg, 0,39 mmol), e solução de carbonato de sódio 1,0 M (386 μL , 0,39 mmol) em 1:1 etanol-tolueno (2,1 mL) foi desgaseificada por borri-
15 fação de nitrogênio por 10 min. A solução foi tratada com dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno-paládio (II) (20 mg, 0,031 mmol) e desgaseificação foi continuada por outros 5 min. A mistura foi aquecida a 100°C no microondas por 30 min. Diluída com EtOAc e lavada com água e solução salina. Seca em Na_2SO_4 e tratada com (3-mercaptopropil) sílica gel por 30 min. Filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer um sólido âmber, que foi
20 triturado com éter-hexanos. Coletado o sólido por filtração e seco sob vácuo para prover o composto título (81 mg, 54%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.46 (s, 1H) 10,05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)

7.98 (dd, $J=11.58, 9.01$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.31 - 7.51 (m, 2 H) 5.70 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 1.39 (s, 9 H).

Exemplo 19. Preparação de (E)-N'-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)fenil)2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-2.7).



25 Parte A. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-(1-oxo-2,3-diidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um tubo de microondas, uma suspensão do produto do Exemplo 18, Parte E, o produto do Exemplo 6, Parte A (144 mg, 0,56 mmol), solução de carbonato de sódio 1,0M (557 μL , 0,56 mmol) em 1:1 etanol-tolueno (3,0 mL) foi desgaseificada por borri-
fação de ni-

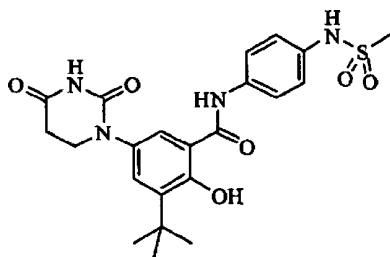
trogênio por 15 min. Complexo cloreto de 1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno paládio (II) (15 mg, 0,023 mmol) foi adicionado e desgaseificação foi continuada por um adicional de 5 min. O tubo foi selado e a mistura foi aquecida a 100°C em microondas por 30 min. Diluída com EtOAc e água. Lavada com solução de ácido cítrico 1M, água, e solução salina. O orgânico
 5 foi agitado com (3-mercaptopropil) sílica gel por 1 h. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-100% EtOAc em hexanos deu o composto título como um sólido cor creme (86 mg, 50%).

Parte B. Preparação de (E)-N'-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)fenil)2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonoidrazida.

10 O produto da Parte A (80 mg, 0,21 mmol) foi reagido de acordo com os procedimentos do Exemplo 6, Parte C para prover o composto título como um sólido branco (73 mg, 73%). ¹H RMN (300 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 11.44 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H) 7.64 - 7.98 (m, 5 H) 7.57 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 5.68 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 3.00 - 3.20 (m, 5 H) 2.85 (d, J=12.50 Hz, 2 H) 1.36 (s, 9 H). MS +ESI m/z (rel. abundância) 467 (100, M+H).

Exemplo 20. Preparação de 3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.6).



15 Parte A. Preparação de 3-*tert*-butil-2-hidróxi-5-nitrobenzoato de metila.

3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzoato de metila (28,66 g, 108,4 mmol) foi dissolvida com agitação em 430 mL de ácido acético glacial e a mistura resultante foi tratada gota a gota com ácido nítrico vaporizado (90%, 179,26 mL). Quando a adição foi completa, a mistura resultante foi agitada por 2,5 h. A mistura reacional foi vertida em 2,0 L de gelo quebrado
 20 e permitida descansar por 30 min. Depois, 1,0 L de água foi adicionado e a mistura de água gelada foi permitida fundir. A mistura foi então filtrada, lavada com água e seca para prover o composto título (24,57 g, 89%).

Parte B. Preparação de 5-amino-3-*tert*-butil-2-hidroxibenzoato de metila.

25 O produto da Parte A (0,43 g, 1,70 mmol) foi tratado com uma quantidade catalítica de Pd/C em THF (10 mL) sobre balão de hidrogênio por 3 h. O frasco foi borrfado com nitrogênio e a mistura foi filtrado, concentrado, e purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 50% hexano/diclorometano, seguido por diclorometano para produzir 0,37 g (98%).

Parte C. Preparação de 5-(3-amino-3-oxopropilamino)-3-terc-butil-2-hidróxi benzoato de metila.

O produto da Parte B (0,37 g, 1,66 mmol) e ácido acrílico (0,12 μ L, 1,74 mmol) foram combinados em tolueno (10 mL) e aquecido em refluxo por 20 h. A solução foi concentrada para secar.

Parte D. Preparação 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzoato de metila.

O produto da Parte C foi dissolvido em ácido acético glacial (5 mL) e tratado com uréia (0,24 g, 4,0 mmol) a 120°C por 3 h. A solução foi diluída com água gelada, extraída em acetato de etila, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 1%, então 2%, então 4% de metanol/dicloro-metano para dar ambos, produto (0,25 g, 46%) e diidrouracila aberta (0,112 g, 20%).

Parte E. Preparação de ácido 3-terc-butil-5-(1-(2-carboxietil)ureído)-2-hidroxibenzóico.

Os produtos da Parte D foram dissolvidos em metanol (6 mL) e solução de hidróxido de sódio 1M foi adicionada (15 mL). Após 20 h, a solução foi ajustada para pH 2 com ácido clorídrico concentrado e extraído em acetato de etila, seco em sulfato de sódio, e concentrado para dar 0,303 g (89%).

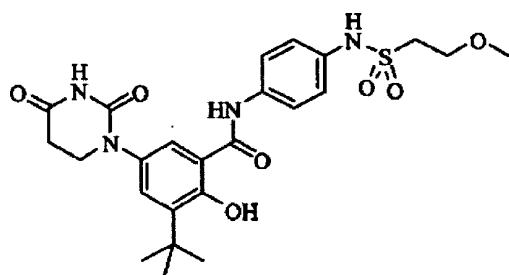
Parte F. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-hidróxi-benzóico.

O produto da Parte E (0,303g, 0,93mmol) foi misturado com 7mL de ácido clorídrico concentrado e aquecido em um frasco aberto a 120°C por 1h, durante esse tempo o ácido em excesso foi evaporado para deixar 0,20g (70%) do produto seco.

Parte G. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(metilsulfonamida)fenil)benzamida.

O produto da Parte F (0,13g, 0,42mmol) foi aquecido com cloreto de tionila (3mL) a 90°C por 1,5h em um frasco aberto deixando ácido clorídrico seco, o qual foi misturado com dioxano (4mL). N-(4-amino-fenil)metanosulfonamida.HCl (0,070mg, 0,31mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida a 90°C por 1h. A mistura foi concentrada e então triturada com diclorometano, filtrada, e seca para obter 0,071mg (48%) do composto título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (s, 9H), 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3H), 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=9.19 Hz, 2 H), 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 13.30 (s, 1 H).

Exemplo 21. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(2-metoxietilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.8).



Parte A. Preparo de terc-butil 4-(vinilsulfonamida)fenilcarbamato.

Uma solução de terc-butil- 4-aminofenilcarbamato (2,63g, 12,63mmol) e trietilamina (7,04mL, 50,51mmol) foi adicionada em diclorometano (50mL) e arrefecida em banho de gelo. Depois da adição gota a gota de cloreto de 2-cloroetanosulfonila (1,45mL, 13,9mmol), a solução foi agitada à temperatura ambiente por 4h e então diluída com 0,5M HCl e extraído em diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluído com 1% metanol/diclorometano para gerar 2,48g (66%).

Parte B. Preparo de terc-butil 4-(2-metoxietilsulfonamida)fenilcarbamato.

O produto da Parte A (0,70g, 2,35mmol) foi aquecido a 60°C em um tubo fechado com 10mL de metanol e 5mL de metóxido de sódio em metanol 25% peso por 16h. A solução foi diluída com água e ajustada para pH 6 com HCl 1M, então extraída em diclorometano e concentrada para obter 0,582g (75%).

Parte C. Preparo de N-(4-aminofenil)-2-metoxietanosulfonamida.

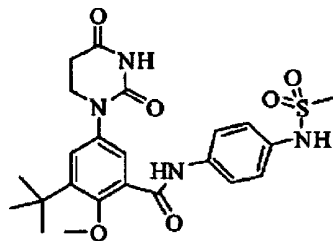
O produto da Parte B (0,582g, 1,76mmol) foi misturado a 15mL de HCl em dioxano 4M e agitado à temperatura ambiente por 20h. A solução foi diluída com diclorometano e o produto sólido foi filtrado e seco para gerar 0,395g (84%).

5 Parte D. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(2-metoxietilsulfonamido)fenil)benzamida.

O produto do Exemplo 20, Parte F (0,05g, 0,163mmol) foi tratado com cloreto de tionila (0,5mL) e o produto da Parte C (0,038g, 0,163mmol) como no Exemplo 20, Parte G para gerar 0,0038g (45%) do composto título. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 1.39 (s, 9 H), 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 3.67 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=9.19 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=9.19 Hz, 2 H), 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 13.30 (s, 1 H).

10 Exemplo 22. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.51).



Parte A. Preparo de 3-terc-butil-2-hidróxi-5-nitrobenzoato de metila.

3,5-di-terc-butil-2-hidróxi-benzoato de metila (28,66g, 108,4mmol) foi dissolvido com agitação em 430mL de ácido acético glacial e a mistura resultante foi tratada gora a gota com ácido nítrico fumegante (90%, 179,26mL). Quando a adição foi completada, a mistura resultante foi agitada por 2,5h. A mistura reacional foi derramada em 2,0L de gelo picado e permaneceu por 30min. Depois, 1,0L de água foi adicionado e a mistura de água e gelo foi derretida. A mistura foi então filtrada, lavada com água e seca para obter o composto título (24,57 g, 89%).

Parte B. Preparo de 3-terc-butil-2-metóxi-5-nitrobenzoato de metila.

20 O produto da Parte A (11,41g, 45,0 mmol), carbonato de potássio (9,34 g, 67,6 mmol), acetona (200 mL), e sulfato de dimetila (6,46 g, 67,6 mmol) foram somados. A mistura resultante foi então aquecida em refluxo por 16h. A mistura foi então filtrada e o sólido foi lavado com acetato de etila. O líquido orgânico resultante foi então concentrado sob vácuo a um óleo e redissolvido em acetato de etila (600mL). A solução orgânica foi então lavada com água, seca, filtrada e concentrada sob vácuo a um óleo que foi então submetido à purificação via coluna cromatográfica (gradiente de 5% a 40% acetato de etila/Hexano) para fornecer o composto título com um óleo (10,42, 87%).

25 Parte C. Preparo de 5-amino-3-terc-butil-2-metoxibenzoato de metila.

O produto da Parte B (10,42g, 39,0mmol), ferro em pó (325 malha, 10,89 g, 195 mmol), cloreto de amônio (3,13 g, 58,5 mmol), água (30 mL), e metanol (150 mL) foram somados. A mistura resultante foi então deixada em refluxo por 1h. A mistura foi então arrefecida à temperatura ambiente, filtrada em celite, e a celite lavada com metanol. O filtrado foi então conecentrado sob vácuo e dissolvido em acetato de etila (600 mL). A solução resultante foi então lavada com água e solução salina. O extrato orgânico foi então seco, filtrado e concentrado sob vácuo para obter o título composto como um óleo (9,25g, 100%).

Parte D. Preparo de ácido 3-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(metoxicarbonil)fenilalamino) propanóico.

O produto da Parte G (16,44g, 69,3 mmol) foi dissolvido em tolueno (200 mL). Esta mistura foi aquecida para refluxar e ácido acrílico foi adicionado durante esse tempo (1mL de ácido acrílico adicionado a cada 3 h, 5,23 mL totais, 76,2 mmol). A mistura resultante foi deixada em refluxo por 24 h. A mistura foi arrefecida e concentrada a securo sob vácuo para obter o composto título cru como um óleo que foi usado diretamente na próxima reação.

Parte E. Preparo de metil 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato.

O produto da Parte D (21,43 g, 69,3 mmol), uréia (10,4 g, 173 mmol) e ácido acético (glacial, 200 mL) foram somados. A mistura foi então aquecida a 120°C por 18,5h, seguida de concentração sob vácuo a securo até obtenção de um óleo. A esse óleo foi adicionado metanol (13 mL), e acetato de etila (350 mL). A mistura resultante foi deixada em repouso por 24-48h pelo qual um precipitado foi formado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com uma pequena quantidade de metanol (10 mL) e então seca para obter o composto título como um sólido (15,26 g, 66%).

Parte F. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoico.

O produto da Parte E (4,52 g, 13,52 mmol), metanol (70 mL), e tetraidrofurano (70 mL) foram somados. A mistura foi então agitada vigorosamente até a obtenção de uma solução homogênea. Uma vez homogênea, uma solução de hidróxido de sódio aquoso (1,0M, 68mL) foi adicionada. A mistura foi então agitada por 12h, a mistura foi então concentrada sob vácuo para remover o solvente orgânico, seguida pela adição de ácido clorídrico aquoso (1,0M, 80mL) que resultou na formação de um sólido. A mistura foi então concentrada sob vácuo. A este material foi adicionado ácido clorídrico (12M, 100 mL) e o material resultante aquecido a 100°C por 1,5 h. A reação foi então arrefecida e adicionada água. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, e seco para obter o composto título como um sólido (3,55g, 82%).

Parte G. Preparo de cloreto de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoila.

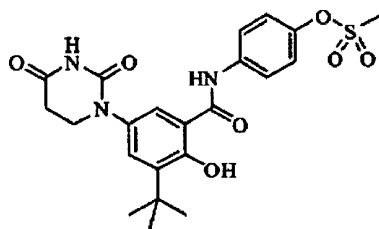
O produto da Parte F ácido (2H)-il)-2-metoxibenzoico (4,07g, 12,71mmol) e cloreto de tionila (40,82mL, 559mmol) foram somados. A mistura foi então deixada em refluxo por 2h, seguida de concentração a vácuo para obter o produto como um sólido amarelo claro.

Parte H. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-metilsulfonamido)fenil)benzomida.

O produto preparado na Parte G (0,55g, 1,71mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (35mL) e adicionado gota a gota a uma suspensão em CH₂Cl₂ (40mL) contendo sal de cloridrato de N-(4-aminofenil)metanosulfonamida (0,38g, 1,71mmol) e piridina (0,41mL, 5,1mmol). A mistura reacional foi agitada por 18h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada e diluída com 400mL de CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com H₃PO₄ 1N, NaHCO₃ 10% e NaCl 10% e seca com sulfato de sódio anidro sólido. O agente secante foi filtrado e a camada orgânica foi evaporada a vácuo deixando o composto título como um sólido cor de creme (474mg, 57%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.80 (d, 2 H) 7.20 (d, *J*=9.19 Hz, 2 H) 7.28 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=2.94 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=9.19 Hz, 2 H) 9.59 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

Exemplo 23. Preparo de metanosulfonato de 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-hidroxibenzamido)fenila (composto IA-L3-1.19).



Parte A. Preparo de metanosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonilamino)fenila.

Terc-butil-4-hidroxifenilcarbamato (1,0g, 4,78mmol) e trietilamina (0,80mL, 5,73mmol) foram misturados em diclorometano (50mL), arrefecido em banho de gelo e tratado com cloreto de metanosulfonila (0,41mL, 5,26mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2h, então foi lavada com HCl 1M, seca com sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para obter 1,2 g (87%).

Parte B. Preparo de cloridrato de 4-aminofenil metanosulfonato.

O produto da Parte A (1,2g, 4,18mmol) foi tratado com HCl 4M em dioxano (10mL) e diclorometano, filtrado, e seco para obter 0,855g (92%).

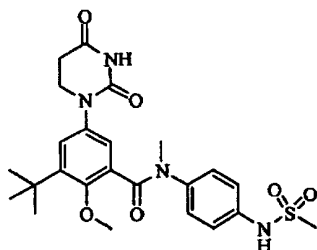
Parte C. Preparo de metanosulfonato de 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-hidroxibenzamido)fenila

O produto do Exemplo 20, Parte F (0,055g, 0,18mmol) foi tratado com cloreto de tionila (0,4mL, 5,4mmol) a 80°C por 35min então concentrada à securo. Este ácido clorídrico

foi dissolvido em dioxano (2mL) e tratado com o produto da Parte B (0,060g, 0,27mmol) e piridina (0,037mL, 0,45mmol). A mistura resultante foi agitada a 80°C por 1h, diluída com HCl 1M, extraída em acetato de etila, concentrada e purificada por cromatografia de coluna com sílica gel, eluída com diclorometano seguido de metanol/diclorometano 2% para obter 0,055g (64%) do composto título. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (s, 9 H), 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.40 (s, 3 H), 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2 H), 7.36 - 7.45 (m, 3 H) 7.76 (d, J=9.19 Hz, 2 H), 7.90 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H) 13.13 (s, 1 H).

Exemplo 24. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-N-metil-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.27).



Parte A. Preparo de 4-aminofenil(metil)carbamato de terc-butila.

A mistura de N-metil-4-nitroanilina (1,00g, 6,57mmol), dicarbonato de di-terc-butila (2,51g, 11,50mmol), e DMAP (40mg, 0,33mmol) em diclorometano (35mL) foi agitado em refluxo por 2h. A mistura reacional foi lavada com água (20mL), seca com NaSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de THF (12mL) e metanol (12mL). À solução resultante foi adicionado ferro em pó (1,50g, 27,0mmol) e uma solução de cloreto de amônio (0,54g, 10,11mmol) em água (5mL). A mistura foi agitada a 70°C por 3h, arrefecida à temperatura ambiente e filtrada através de celite, e concentrada a vácuo. O resíduo foi seco azeotropicamente usando tolueno (3X) e então triturado com éter para obter um sólido que foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo para gerar o composto título (1,45g, 99%).

Parte B. Preparo de cloridrato de N-(4-(metilamino)fenil)metanosulfonamida.

O produto preparado na Parte A (1,45g, 6,52mmol) foi dissolvido em diclorometano anidro (25mL) e tratado com piridina (1,32mL, 16,31mmol) e cloreto de metanosulfonila (0,57mL, 7,18mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3h, e então derramada em HCl aquoso 0,5M (25mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com diclorometano (2X 25mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com NaSO₄, filtradas e concentradas a vácuo. Cromatografia de coluna com sílica gel usando metanol 1% em clorofórmio como eluente gerou terc-butila metil(4-(metilsulfonamido)fenil)carbamato (1,31g, 67%), o qual foi dissolvido em HCl 4N em 1,4-

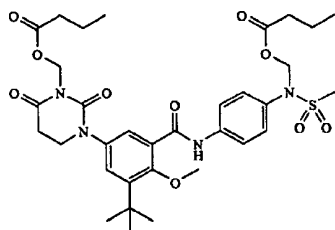
dioxano (20mL). A solução resultante foi agitada a 40°C por 1h e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com diclorometano para gerar o composto título como um sólido que foi coletado por filtração e seco a vácuo (0,99g, 96%).

5 Parte C. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-N-metil-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida.

O produto preparado no Exemplo 22, Parte G (40mg, 0,13mmol) e cloreto de tionila (0,3mL, 4mmol) foi refluxado por 30min, seguido de concentração a vácuo. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida anidra (2mL), e à solução resultante foi adicionado o produto da Parte B (30mg, 0,13mmol) e piridina (0,025mL, 0,31mmol). A mistura foi agitada
10 a -80°C por 30 min, e foi particionada com HCl 1M (5mL) e acetato de etila (3 x 5mL). Os extratos orgânicos foram misturados, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para gerar um produto cru que foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel eluído com MeOH:CHCl₃ 19:1 para obter o composto título como um sólido colorido (45mg, 72%). ¹H RMN

(500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.07 (s, 9 H), 2.69
15 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 2.83 (s, 3 H) 3.33 - 3.38 (m, 5 H) 3.73 (s, 3 H) 6.92 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=9.2 Hz, 2 H) 7.06 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 9.52 - 9.73 (m, 1 H) 10.28 (s, 1 H).

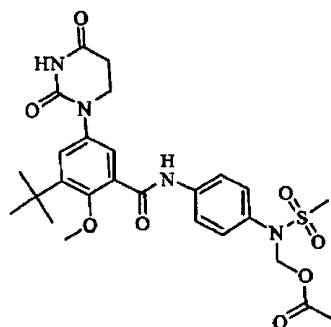
Exemplo 25. Preparo de butirato de (N-(4-(3-terc-butil-5-(3-(butiriloximetil)-2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)2-metoxibenzamido)fenil)metilsulfonamido)metila (composto IA-L3-1.88).



O produto do Exemplo 22, Parte G (0,098g, 0,20mmol) foi dissolvido em DMSO (2mL) e tratado com carbonato de potássio (0,166g, 1,20mmol) e butirato de clorometila (0,411g, 3,0mmol). A mistura foi agitada 20h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi
20 particionada com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina e seca com sulfato de sódio anidro sólido. O agente secante foi filtrado e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado com sílica gel eluído com acetato/hexano (10% a 80%) para gerar duas grandes frações. A primeira fração foi purificada com sílica gel eluída
25 com metanol/diclorometano (1% a 3%) para gerar o composto título como uma espuma (0,014, 10%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.88 (m, 6 H) 1.38 (s, 9 H) 1.55 (m, 4 H)
2.26 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 2.39 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 2.95 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.81
(t, J=6.62 Hz, 2 H) 5.57 (s, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.42 (d,
J=8.82 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.60 (s, 1 H).

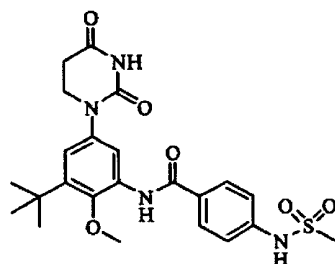
Exemplo 26. Preparo de butirato de (N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)2-metoxibenzamido)fenil)metilsulfonamido)metila (composto IA-L3-1.64).



O produto do Exemplo 22, Parte G (0,098g, 0,20mmol) foi dissolvido em DMSO (1mL) e tratado com carbonato de céσιο (0,209g, 0,64mmol) e acetato de brometila (0,123g, 0,80mmol). A mistura foi agitada 4h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi particionada com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina e seca com sulfato de sódio anidro sólido. O agente secante foi filtrado e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado com grupo HTP por HPLC preparativo em uma coluna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6um 60Å Prep-Pak® (40mnx100nm). Um gradiente de acetonitrila (A) e acetato de amônio em água 10mM (B) foi usado, a um fluxo de 70mL/min (0-0,5min 10% A, 0,5-12,0min gradiente linear 10-95% A, 12,0-15,0min 95% A, 15,0-17,0min gradiente linear 95-10% A) para gerar o composto título como um sólido branco (0,034g, 30%). p.f. 229-230°C. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.11 (s, 3 H) 2.72 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.78 (m, 5 H) 5.55 (s, 2 H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=9.19 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H).

Exemplo 27. Preparo de N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)2-metoxifenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L3-1.9).



Parte A. Preparo de 2-terc-butil-1-metóxi-4-nitrobenzeno.

Uma mistura 1:1 de AcOH e HNO₃ fumegante (0,6mL) foi lentamente adicionada a uma solução de 2-terc-butilfenol (1,0g, 6,6mmol) em ciclohexano (3mL) a 0°C. A mistura escura resultante foi coletada por filtração e lavada com hexano para gerar um sólido esverdeado claro (0,37g, 29%). O sólido foi dissolvido em acetona (10mL), e a solução resultante

foi adicionado K_2CO_3 (0,3g, 2,2mmol), seguido de adição gota a gota de Me_2SO_4 (0,27mL, 2,8mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, e então derramada em HCl 1N (20mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3x20mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para gerar o composto título como um óleo (0,4g, quant.).

5 Parte B. Preparo de 1-(3-terc-butil-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona.

O produto descrito na Parte A foi dissolvido (0,4g, 1,9mmol) em EtOAc (10mL) e tratado com Pd 10% em carbono (50mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob H_2 1atm durante a noite. A mistura foi filtrada por celite e concentrada a vácuo para gerar um produto cru que foi purificado em sílica gel. O produto foi eluído usando EtOAc:hexano 1:1, e
10 isolado como um óleo (0,23g, 68%). Ácido acrílico (0,1mL, 1,46mmol) e tolueno (10mL) foram adicionados ao óleo isolado e a mistura resultante foi aquecida a 100°C durante a noite, e então concentrada a vácuo para gerar um óleo escuro. O óleo foi tratado com AcOH (5mL) e uréia (0,2g, 3,3 mmol), e a mistura foi aquecida a 120°C por 6h. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, derramada em água (20mL) e extraída com EtOAc (3x10mL). As
15 camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para gerar um produto cru que foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel usando EtOAc:hexano 1:1. O composto título foi obtido como um sólido incolor (0,144g, 41%).

Parte C. Preparo de 1-(3-terc-butil-4-hidróxi-5-nitrofenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

20 O produto preparado na Parte B (1,00g, 3,62mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (25mL) a 0°C e tratado com uma solução a 1M de BBr_3 em CH_2Cl_2 (18mL, 18mmol). A mistura foi agitada em refluxo durante a noite e derramada em água (50mL). A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 :2-PrOH 3:1 (2x50mL), e os extratos somados foram secos com $MgSO_4$, filtrado e concentrado a vácuo. O produto cru foi purificado com cromatografia de coluna com sílica usando EtOAc:hexano 2:1 para eluir o produto, obtido como um sólido (0,60g, 63%). O sólido
25 foi suspenso em AcOH (20mL), ao qual foi adicionado HNO_3 fumegante (0,105mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente 1h e derramada em água gelada (100mL). A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 :2-PrOH 3:1 (2x50mL), e os extratos somados foram secos com $MgSO_4$, filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo foi triturado com éter
30 para gerar um sólido que foi coletado por filtração (0,40g, 57%).

Parte D. Preparo de 1-(3-amino-5-terc-butil-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

O produto preparado na Parte C (0,31g, 1,01mmol) foi dissolvido em THF:MeOH 1:1 (50mL) e tratado com uma solução 2M de trimetilsilidiazometano em THF (1,5mL,
35 3,0mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, e concentrada a vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel usando EtOAc:hexano 1:1 e um sólido incolor (0,235g, 72%) foi obtido. O sólido foi dissolvi-

do em $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:1 (50mL), tratado com Pd/C 10% (25mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob H_2 1atm por 1h. A mistura foi filtrada por celite e concentrada a vácuo para obter o composto título (0,215g, quant.).

5 Parte E. Preparo de N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-4-nitrobenzamida.

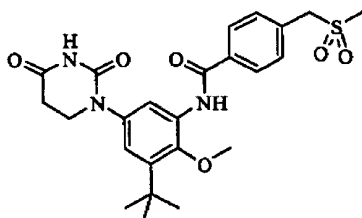
O produto obtido na Parte D (0,215g, 0,74mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com cloreto de 4-nitrobenzoila (0,164g, 0,88mmol) e piridina (0,07mL, 0,88mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, lavado com água (50mL), seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado a vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel usando EtOAc:hexano 1:1 para obter o composto título (0,26g, 80%).

Parte F. Preparo de N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida.

15 O produto obtido na Parte E (0,26g, 0,59mmol) foi dissolvido em uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 2:1 (6mL), tratado com Pd/C 10% (30mg) e agitado à temperatura ambiente sob H_2 1atm por 2h, filtrado por celite e concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (10mL) tratado com cloreto de metanosulfonila (0,054mL, 0,70mL) e piridina (0,056mL, 0,70mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, particionada com água (20mL) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2:2\text{-PrOH}$ 3:1 (3x20mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 19:1 para obter o composto título como um sólido (0,12g, 42%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 2.70 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.76 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H), 7.11 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.37 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H), 9.86 (s, 1 H) 10.20 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H).

Exemplo 28. Preparo de N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (composto IA-L4-1.10)



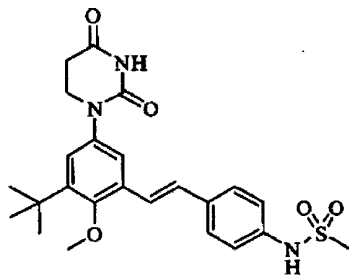
25 Cloreto de tionila (0,31mL, 4,2mmol) e ácido 4-(metilsulfonilmetil)benzóico (0,03g, 0,14mmol) foram misturados e aquecidos a 85°C por 30min e então concentrada à secura. Este ácido clorídrico foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida (2mL) com o produto do Exemplo 27, Parte D (0,041g, 0,14mmol) e piridina (0,025mL, 2,2mmol) e aquecido a 100°C por 20min, então arrefecido à temperatura ambiente e diluído com HCl 1M. O precipitado sólido

foi isolado por filtração, triturado com metanol e seco para gerar o composto título (0,0175g, 26%). $^1\text{H RMN}$

(300 MHz,

DMSO-D6) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 7.13 (d, J=2.94 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.09 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=8.09 Hz, 2 H), 10.03 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H).

Exemplo 29. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.9)



5 Parte A. Preparo de 3-terc-butil-2-hidróxi-5-nitrobenzoato de metila.

3,5-di-terc-butil-2-hidroxibênzoato de metila (28,66g, 108,4mmol) foi dissolvido com agitação em 430mL de ácido acético glacial e a mistura resultante foi tratada gota a gota com ácido nítrico fumegante (90%, 179,26mL). Quando a adição foi completada, a mistura resultante foi agitada por 2,5h. A mistura reacional foi derramada em 2,0l de gelo picado, permanecendo por 30min. Após esse tempo, 1,0l de água foi adicionada e a mistura gelo água foi deixada para derreter. A mistura foi então filtrada, lavada com água e seca para gerar o composto título (24,57g, 89%).

Parte B. Preparo de 3-terc-butil-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metila.

3-terc-butil-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metila (11,41g, 45,0mmol), carbonato de potássio (9,34g, 67,6mmol), acetona (200mL), sulfato de dimetila (6,46g, 67,6mmol) foram misturados. A mistura resultante foi então aquecida em refluxo por 16h. A mistura foi então filtrada e o sólido foi lavado com acetato de etila. O líquido orgânico resultante foi então concentrado a vácuo para um óleo e redissolvido em acetato de etila (600mL). A solução orgânica foi então lavada com água, seca, filtrada e concentrada a vácuo para um óleo que foi então submetido à purificação via cromatografia de coluna (gradiente de 5% a 40% EtO-Ac/Hexano) para fornecer o composto título como um óleo (10,42, 87%).

Parte C. Preparo de 5-amino-3-terc-butil-2-metoxibenzoato de metila.

3-terc-butil-2-metóxi-5-nitrobenzoato de metila (10,42g, 39,0mmol), ferro em pó (325mesh, 10,89g, 195mmol), cloreto de amônio (3,13g, 58,5mmol), água (30mL), e metanol (150mL) foram misturados. A mistura resultante foi então deixada em refluxo por 1h. A mistura foi então arrefecida à temperatura ambiente, filtrada por celite, e a celite foi lavada com metanol. O filtrado foi então filtrado a vácuo e dissolvido em acetato de etila (600mL). A so-

lução resultante foi então lavada com água e solução salina. O extrato orgânico foi então seco, filtrado e concentrado a vácuo para gerar o composto título como um óleo (9,25g, 100%).

5 Parte D. Preparo de ácido 3-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(metoxicarbonil)fenilamino)propanóico.

O produto da Parte C (16,44g, 69,3mmol) foi dissolvido em tolueno (200mL). Esta mistura foi aquecida em refluxo e ácido acrílico foi adicionado durante este tempo (1mL de ácido acrílico adicionado a cada 3h, 5,23mL totais, 76,2mmol). A mistura foi então deixada em refluxo por 24h. A mistura foi então arrefecida e concentrada a vácuo à secura para gerar um óleo como o composto título cru que foi usado diretamente na próxima reação.

10 Parte E. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

O produto da Parte D (21,43g, 69,3mmol), uréia (10,4g, 173mmol) e ácido acético (glacial, 200mL) foram misturados. A mistura foi então aquecida a 120°C por 18,5h seguido de concentração a vácuo para gerar um óleo. A este óleo foi adicionado metanol (13mL), e acetato de etila (350mL). A mistura resultante foi deixada em repouso por 24-48h quando um precipitado foi formado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com uma pequena quantidade de metanol (10mL) e então seco para fornecer o composto título como um sólido (15,26g, 66%).

20 Parte F. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-2-metoxibenzóico.

O produto da Parte D (4,52g, 13mmol), metanol (70mL), e tetraidrofurano (70mL) foram misturados. A mistura foi então agitada vigorosamente até formar uma mistura homogênea. Uma vez homogênea, uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1,0M, 68mL) foi adicionada. A mistura foi então agitada por 12h, a mistura foi então concentrada a vácuo para remover o solvente orgânico, seguido pela adição de ácido hidrolórico aquoso (1,0M, 80mL) que resultou na formação de um sólido. A mistura foi então concentrada a vácuo. A este material foi adicionado ácido hidrolórico (12M, 100mL) e o material resultante aquecido a 100°C por 1,5h. A reação foi então arrefecida e água foi adicionada. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, e seco para fornecer o composto título como um sólido (3,55g, 82%).

30 Parte G. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-belzaldeído.

O produto obtido na Parte F (4,07g, 12,71mmol) e cloreto de tionila (40,82mL, 559mmol) foram ombinados e a mistura foi deixada em refluxo por 2h, seguida de concentração a vácuo para fornecer um produto colorido amarelo claro. O sólido foi dissolvido em tetraidrofurano (125mL), a solução arrefecida a -78°C e LiAlH(OtBu)₃ (1M, 14mL) foi adicionado lentamente durante 10min enquanto a temperatura foi mantida a -78°C. A mistura foi

agitada a -78°C por 2h, e a reação foi parada com ácido hidrolórico (aq., 1M, 25mL) a -78°C . A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e acetato de etila foi adicionado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram misturados e lavados com solução de bicarbonato de sódio meio saturada.

5 A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada a vácuo para gerar o composto título como um sólido (3,73g, 96%).

Parte H. Preparo de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(4-nitrostiril)fenil)diidro-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

O produto preparado na Parte G (1,00g, 3,29mmol) e 4-nitrobenzil-fosfonato de dietila (0,853g, 3,12mmol) foram dissolvidos em diclorometano (50mL). Terc-butóxido de potássio sólido (0,737g, 6,57mmol) foi adicionado em porções à temperatura ambiente. A solução vermelha escura resultante foi agitada por 1,5h à temperatura ambiente. HCl 1N em solução aquosa (50mL) foi adicionada e a mistura foi agitada 30min, e então diluída com diclorometano (50mL). A camada orgânica resultante foi separada e seca. O material foi purificado por

10 cromatografia de coluna com sílica gel usando diclorometano/metanol 99/1 como eluente para obter o composto título como um sólido (1,12g, 80%).

Parte I. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidro-pirimidina-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

O produto obtido na Parte H (1,1g, 2,60mmol), ferro (0,725g, 12,99mmol), e cloreto de amônio (0,208g, 3,90mmol) foram adicionados à mistura de tetraidrofurano (40mL), etanol (40mL) e água (12mL). O chorume foi aquecido a 90°C por 45min, e então arrefecido à temperatura ambiente. A solução foi filtrada em uma membrana de celite (10g), lavada com etanol (20mL), e o filtrado concentrado a vácuo para um sólido. O sólido resultante foi dissolvido em acetato de etila (100mL), e a solução foi lavada com água (50mL) e seca com

20 Na_2SO_4 . O agente secante foi filtrado e o solvente removido a vácuo para gerar aduto de anilina como um sólido amarelo (830mg).

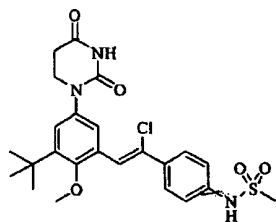
O sólido (830mg, 2,109mmol) foi dissolvido em diclorometano (50mL), e piridina (0,512mL, 6,33mmol) e cloreto de metanosulfonila (0,181mL, 2,32mmol) foram adicionados e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16h. Diclorometano (100mL)

30 foi adicionado seguido pela extração com uma solução aquosa de HCl 1N (2x50mL). A camada orgânica foi seca, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia de coluna com sílica gel usando diclorometano/metanol 98/2 e para obter o composto título como um sólido (480mg, 39%, em duas etapas). T.p.: $260-261^{\circ}\text{C}$ (trans-isômero). ^1H RMN

(500

MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 9.80 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H). (trans-isomer).

Exemplo 30. Preparo de (Z)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-clorovinil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.3).



Parte A. Preparo de hidróxi(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietila.

O título composto foi preparado como descrito em Taylor, WP, et Al, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520 (1996). 4-nitrobenzaldeído (3,0g, 19,85mmol) e fosfonato de dietila (2,74g, 19,85mmol) foram misturados e tratados com uma solução 0,5N de metóxido de sódio em metanol (0,993mL, 0,496mmol). A solução vermelha-alaranjada resultante foi agitada por 12h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (20mL) seguida de cloreto de amônio meio saturado (20mL). A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo para gerar o composto título como um semi-sólido (5,1g, 89%).

Parte B. Preparo de cloro(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietila.

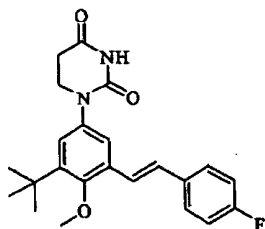
O produto preparado em A (500mg, 1,729mmol) foi dissolvido em diclorometano (10mL) e tratado com trifetilfosfina (998mg, 3,80mmol), seguida de N-clorosuccinimida (462mg, 3,46mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18h. A solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando sílica gel eluindo com uma mistura 1/1 de hexano/acetato de etila para obter o composto título como um óleo (262mg, 49%).

Parte C. Preparo de (Z)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-clorovinil)fenil)metanosulfonamida.

O produto preparado no Exemplo 29, Parte G (100mg, 0,329mmol) foi tratado com o produto obtido na Parte B usando os procedimentos descritos no Exemplo 29, Parte H e Exemplo 29, Parte I para gerar 39mg do composto título. ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.36 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (t, J=6.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.05(s, 1H), 10.34 (s, 1H).

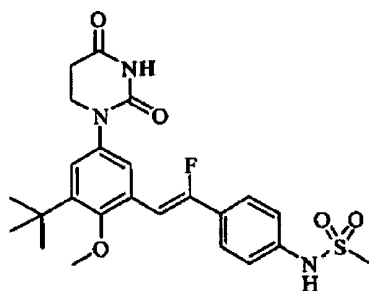
Exemplo 31. Preparo de (E)-1-(3-terc-butil-5-(4-fluorstiril)-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L1-1.12).



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 29, Parte H e Exemplo 29, Parte I usando o produto obtido no Exemplo 29, Parte G (50mg, 0,164mmol) e 4-fluorbenzilfosfonato de dietila (40,5mg, 0,164mmol). O composto título foi obtido como um sólido (30mg, 46%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.72 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.6Hz, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.30 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 10.35 (s, 1H).

- 5 Exemplo 32. Preparo de (Z)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorvinil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.4).



Parte A. Preparo de fluor(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietila.

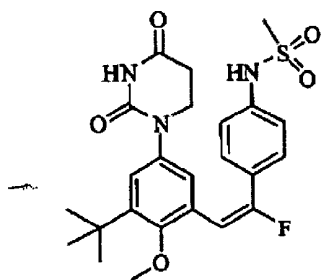
- O composto título foi preparado como descrito em Taylor, WP, et Al, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520 (1996). O produto do Exemplo 30, Parte A (500mg, 1,729mmol) e dissolvido em diclorometano (10mL) e tratado por adição gota a gota de trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) (2,3mL, 18,9mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18h. Uma solução de fosfato monobásico de sódio meio saturada (20mL) foi adicionada seguida de adição de diclorometano (20mL) e separação da fase orgânica resultante. A solução orgânica foi seca e concentrada a vácuo, e então sujeita a cromatografia de coluna usando sílica gel eluindo com uma mistura 1/1 de hexano/acetato de etila para obter o composto título como um óleo (215mg, 43%).

Parte B. Preparo de (Z)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorvinil)fenil)metanosulfonamida.

- O produto preparado como descrito na Parte A (100mg, 0,329mmol) foi tratado com o produto preparado no Exemplo 29, Parte G (96mg, 0,329mmol) de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 29, Parte H e Exemplo 29, Parte I para fornecer 53mg do composto título como uma mistura 1/1 de isômeros cis/trans. Separação cromatográfica por HPLC de fase reversa usando um gradiente de 40-100% de acetonitrila em ácido trifluoroacético 0,1% aquoso forneceu o composto título como um sólido (20mg). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 6.62 (d, J=40.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

Exemplo 33. Preparo de (E)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorvinil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.5).

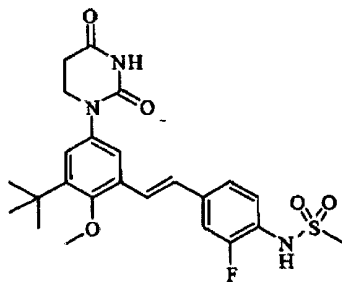


5 Separação cromatográfica por HPLC de fase reversa de material de mistura 1/1 de isômeros cis/trans (53mg) do Exemplo 32, Parte A usando um gradiente de 40-100% de acetonitrila em ácido trifluoracético 0,1% aquoso forneceu o composto título como um sólido (16,5mg). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6): δ

ppm 1.33 (s, 9H), 2.60 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.57 (t, J=6.6Hz, 2H) 3.79 (s, 3H), 6.46 (d, J=21.3Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.02 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

Exemplo 34. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorfenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.26).



10 Parte A. Preparo de 4-(bromometil)-2-flúor-1-nitrobenzeno.

(3-flúor-4-nitrofenol)metanol 91,24g, 7,25mmol) foi dissolvido em diclorometano (25mL) e tratado com trifetilfosfina (2,281 g, 8,70 mmol) seguida de N-bromosuccinimida (1,548g, 8,70mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2h. Água (50mL) e diclorometano (40mL) foi adicionado, e a camada orgânica foi separada e seca. A solução
15 foi concentrada a vácuo e purificada por cromatografia de coluna usando sílica gel eluindo com uma mistura 5/1 de hexano/acetato de etila para obter o composto título como um sólido (1,27g, 75%).

Parte B. Preparo de 3-flúor-4-nitrobenzilfosfonato de dietila.

O produto preparado na Parte A (1,27g, 5,43mmol) foi adicionado a fosfito de trietila (8mL, 54,2mmol) e a solução aquecida a 120°C por 1h. Após resfriamento, o excesso de fosfito de trietila foi removido por aquecimento a vácuo e o resíduo sujeito à cromatografia de coluna com sílica gel usando diclorometano/metanol 99/1 como eluente para obter o
20

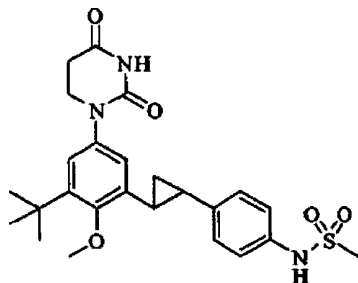
composto título cru como um óleo (800mg).

Parte C. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorfenil)metanosulfonamida.

O produto descrito no Exemplo 29, Parte G (533mg, 1,751mmol) foi tratado com o produto descrito na Parte B (510mg, 1,751mmol) de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 29, Parte H e Exemplo 29, Parte I para obter 80mg do composto título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6):

δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.6Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.36 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

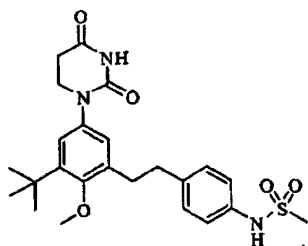
Exemplo 35. Preparo de N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)ciclopropil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L8-1.1).



O produto obtido como descrito no Exemplo 29, Parte I (30 mg, 0,064mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano (2 mL) e tratado com 0,95mL de uma solução 0,67M de diazometano em éter (0,636 mmol) seguido de acetato de paládio (0,7 mg, 0,0031 mmol). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente seguido de remoção do sólido por filtração e concentração do filtrado. O filtrado foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel usando diclorometano/metanol 98/2 como eluente para obter o composto título como um sólido (21,6 mg, 70%). P.f.: 265-266°C. ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.33 (s, 9H) 1.50 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.69 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 9.60 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

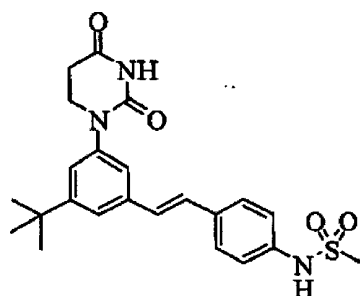
Exemplo 36. Preparo de N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L5-2-1.1).



O produto obtido como descrito no Exemplo 29, Parte I (415 mg, 0,88 mmol) foi dissolvido em metanol (30 mL) e tratado com 50mg de Paladio 10% em carbono. O churume foi agitado por 48h à temperatura ambiente sob hidrogênio 1atm. A mistura reacional foi filtrada por celite e concentrada a vácuo para obter o composto título como um sólido (230 mg, 55%). P.f.: 233-234°C. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.34 (s, 9H), 2.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.11 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 9.59 (s, 1H), 10.29 (s,).

Exemplo 37. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.16).



Parte A. Preparo de 3-terc-butil-5-(clorocarbonil)benzoato de metila.

Uma mistura de ácido 3-terc-butil-5-(metoxicarbonil)benzóico (9,18g, 38,9mmol, preparado pelo método de Carter et al., WO2005021500A1), cloreto de tionila (75mL) e 1 gota-de DMF m tolueno (200mL) foi aquecida em refluxo por 2h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi azeotropado com tolueno (3x50 mL) e seco alto vácuo para gerar o composto título como um sólido ceroso quase branco (9,9 g, rendimento quantitativo).

Parte B. Preparo de 3-(azidocarbonil)-5-terc-butilbenzoato de metila.

Ao produto da Parte A (9,9 g, 38,9 mmol) em acetona (200 mL) foi adicionada por gotejamento rápido uma solução de azida sódica 910,12 g, 156 mmol) dissolvida em água (20 mL). A mistura foi agitada por 2h e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O, solução salina saturada, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para gerar o composto título como um sólido branco (9,9 g, 97%).

Parte C. Preparo de 3-amino-5-terc-butilbenzoato de metila.

O produto da Parte B (9,9 g, 37,9 mmol) em tolueno (100 mL) foi aquecido em refluxo por 1h e concentrado para gerar o isocianato intermediário que foi dissolvido em DME (60 mL) tratado com HCl 8% (150 mL) e agitado por 16h. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em água, misturada, lavada com NaCl saturado, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O produto cru foi cromatografado com sílica eluido com hexano:EtOAc 2:1 para gerar o composto título como um óleo (2,7g, 35%).

Parte D. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

Uma mistura do produto da Parte C (2,34 g, 11,29 mmol) e ácido acrílico (2,32mL, 33,9mmol) em tolueno (60mL) foi aquecida em refluxo sob nitrogênio por 24h, arrefecida e concentrada. O resíduo resultante foi então tratado com uréia (2,03g, 33,9 mmol) em ácido acético (35 mL) e aquecido a 120°C por 24h, arrefecido e concentrado. O resíduo foi azeotropado 3 x 50mL com tolueno e dissolvido em 100mL de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso diluído, H₂O, solução salina saturada, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado para gerar o composto título como um sólido branco (2,1g, 61%).

Parte E. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H-il)benzóico.

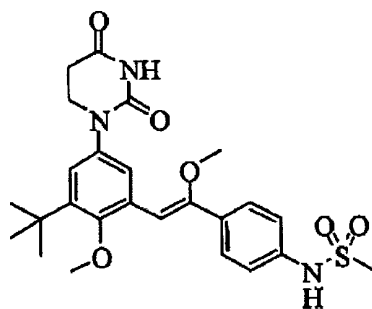
Uma mistura do produto da Parte-D (1,8 g, 5,91 mmol) e NaOH 1M (29,6 mL, 29,6 mmol) em MeOH (15 mL) e THF (15 mL) foi agitada por 24h e concentrada. O resíduo foi tratado com 50 mL de HCl 1M e extraído em EtOAc. A camada em EtOAc foi lavada com H₂O, solução salina saturada, seco (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para gerar um sólido branco. Esta uréia intermediária foi misturada com 20mL de HCl concentrado e aquecida a 100°C por 1h, arrefecida e diluída com 75mL de água gelada para gerar um pó branco que foi coletado por filtração e seco até massa constante para gerar o composto título (1,6g, 93%).

Parte F. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H-il)estiril)fenil)metanosulfonamida.

O produto descrito na Parte E foi tratado com cloreto de tionila e hidreto de lítio tri-terc-butoxialumínio de acordo com procedimento descrito no Exemplo 29, Parte G para produzir 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H-il)benzaldeído. O aldeído foi tratado com 4-nitrobenzilfosfonato de dietila de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29, Parte H e Exemplo 29, Parte I para obter o composto título (85mg). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.32 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 5 H) 7.39 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 9.84 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

Exemplo 38. Preparo de (Z)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H-il)-2-metoxifenil)-1-metoxivinil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.17).



Parte A. Preparo de 1-(dimetoximetil)-4-nitrobenzeno.

Um frasco equipado com um agitador magnético e coluna de vigreux foi carregado com 4-nitro-benzaldeído (5,0 g, 33,1 mmol), p-toluenosulfonato de piridinium (1,66 g, 6,62 mmol), trimetoximetano (3,51 g, 33,1 mmol) e metanol (100 mL). A mistura foi aquecida a 50°C por 12h e foi concentrada a vácuo. O resíduo foi redissolvido em EtOAc e lavado com NaOH aquoso (1M), H₂O e solução salina. A mistura foi seca (NaSO₄), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto título como um produto oleoso amarelo claro (6,36 g, 97%).

Parte B. Preparo de metóxi(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietila.

O produto da Parte A (3,0 g, 15,2 mmol) e fosfito de trietila (2,53 g, 15,2 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (30mL) sob atmosfera de nitrogênio, arrefecido a -20°C e tratado com a adição gota a gota de trifluoreto eterato de boro (2,27 g, 16 mmol). A mistura foi deixada a esquentar lentamente até temperatura ambiente com agitação durante a noite. Água foi adicionada e a mistura resultante foi agitada 5min, separada e a camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada a vácuo a um resíduo sólido. O resíduo foi purificado em sílica gel (100% EtOAc a 3% CH₃OH/EtOAc) para gerar o composto título como um produto oleoso amarelo claro (3,78 g, 82%).

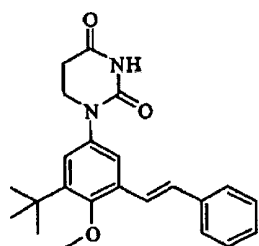
Parte C. Preparo de (Z)-N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metoxivinil)fenil)metanosulfonamida.

O produto obtido de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 29, Parte G (400 mg, 1,314 mmol) foi tratado com o produto obtido na Parte B (399 mg, 1,314 mmol), de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29, Parte H e Exemplo 29, Parte I para gerar o composto título (17 mg, 6%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.36 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H)

3.58 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.76 - 3.81 (m, 2 H) 6.25 (s, 1 H) 7.11 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.96 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

Exemplo 39. Preparo de (E)-1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-estirilfenil)diidropirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (composto IA-L1-1.18).

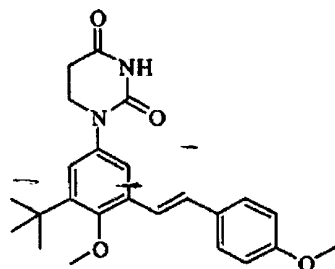


O produto obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29, Parte G (50 mg, 0,164 mmol) foi tratado com benzilfosfonato de dietila (0,034 mL, 1,164 mmol) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29, Parte H para gerar o composto título (13mg, 19%). ¹H RMN

(300

MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.72 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.80 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 7.16 - 7.18 (m, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 10.35 (s, 1 H).

Exemplo 40. Preparo de (E)-1-(3-*tert*-butil-4-metóxi-5-(4-metoxiestiril)fenil)diidropirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (composto IA-L1-1.14).

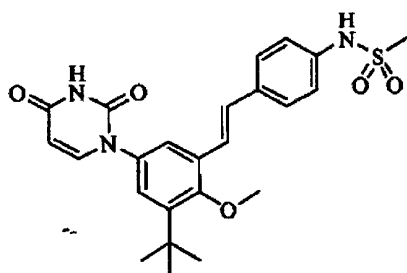


O produto obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29, Parte G (50 mg, 0,164 mmol) foi tratado com 4-metoxibenzilfosfonato de dietila (0,028 mL, 1,164 mmol) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29, Parte H para gerar o composto título (4mg, 4%). ^1H RMN

(300

MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.70 - 3.81 (m, 8 H) 6.96 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.13 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=2.57$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 10.34 (s, 1 H).

Exemplo 41A. Preparo de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.1).



10 Parte A. Preparo de 3-*tert*-butil-2-metóxi-5-(3-(3-metoxiacrilóil)ureido)benzoato de (E)-metila.

O produto obtido como descrito no Exemplo 29, Parte C (2,0 g, 8,43 mmol) foi dissolvido em 30mL de N,N-dimetilacetamida e arrefecido a -25°C . A uma solução 0,5M de isocianato de E-3-metoxiacrilóila em benzeno (21,9 mL, 10,96 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4h, e então derramada em água. O produto foi extraído em diclorometano, lavado com solução salina, seco com sulfato de sódio, filtrado e evaporado a vácuo para gerar o composto título.

Parte B. Preparo de 3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-

metoxibenzoato de metila.

O produto da Parte A (3,1 g, 8,51 mmol) foi dissolvido em etanol (60 mL). A esta solução foi adicionada uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (6 mL) e água (60 mL). A mistura heterogênea foi aquecida a 100°C por 3h. O etanol foi removido a vácuo, e então a
5 solução aquosa foi extraída com diclorometano e evaporada à securo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel, eluindo com 1% metanol/diclorometano para fornecer o composto título (1,23 g, 44%).

Parte C. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzóico.

10 O produto da Parte B (1,23 g, 3,7 mmol) foi retomado em etanol (5 mL) e solução 1M de hidróxido de sódio (10 mL) e agitada à temperatura ambiente por 18h. A solução foi acidificada com HCl 1N e o sólido resultante foi filtrado e seco para gerar o composto título (0,945g, 80%).

15 Parte D. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzaldeído.

O produto da Parte C (0,945 g, 2,97 mmol) foi retomado em cloreto de tionila (4,5 mL) e a mistura foi aquecida a 80°C por 40 min. Após evaporação à securo, o cloreto ácido foi dissolvido em THF seco (8 mL) e arrefecido a -78°C. Uma solução 1M de hidreto de lítio tri-terc-butoxialumínio em THF (3,0 mL, 3,0 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois de
20 45min a reação fria foi parada com HCl 1M (5 mL), extraída em acetato de etila, e purificada por cromatografia de coluna com sílica gel, eluindo com diclorometano seguido de 1% metanol/diclorometano para fornecer o composto título (0,635 g, 71%).

Parte E. Preparo de (E)-1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(4-nitroestiril)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

25 O produto da Parte D (0,634 g, 2,1 mmol) e 4-nitrobenzilosfonato de dietila (0,573 g, 2,1 mmol) foram misturados em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente. Terc-butóxido de potássio (0,494 g, 4,4 mmol) foi adicionado em porções e a mistura heterogênea vermelha/marrom foi agitada por 1,5h. Esta mistura foi parada com HCl 1M (15 mL), derramada em água e extraída em acetato de etila, e o produto cru foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel, eluindo com 1% metanol/diclorometano para fornecer o
30 composto título (0,735 g, 83%).

Parte F. Preparo de (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-terc-butil-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

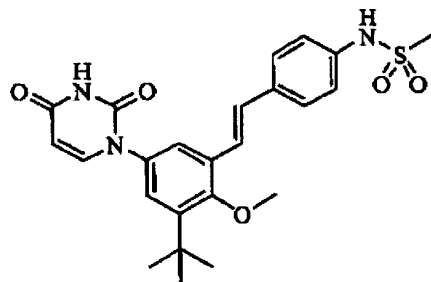
35 O produto da Parte E (0,735 g, 1,74 mmol), cloreto de amônio (0,14 g, 2,62 mmol), e ferro (0,487 g, 8,72 mmol) foram misturados em uma solução de etanol (10 mL), água (5 mL), e THF (10 mL) e aquecidos a 75°C por 1h. A mistura foi filtrada por terra de diatomáceas, rinsada com THF e concentrada para gerar o composto título.

Parte G. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxestiril)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte F (0,683 g, 1,75 mmol) e piridina (0,564 mL, 6,98 mmol) foram misturados em diclorometano (15 mL) à temperatura ambiente. Sulfonilcloreto de metila (0,163 mL, 2,1 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução foi agitada por 18h. A mistura foi derramada em HCl 1M e extraída em diclorometano, concentrada, e purificada por cromatografia de coluna com sílica gel, eluindo com 1%, 2% metanol/diclorometano. Trituração com diclorometano gerou um sólido que foi filtrado e seco para gerar o composto título como um pó incolor (0,465 g, 57%). $^1\text{H RMN}$

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 3.01 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 5 H), 7.58 - 7.70 (m, 3 H), 7.75 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 11.42 (s, 1 H).

Exemplo 41B. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.1).



Parte A. Preparo de N-(4-etinilfenil)metanosulfonamida.

Em um balão de fundo redondo com 3 entradas de 2L equipado com agitador em cima foi adicionado 4-etilnilanilina (30 g, 256 mmol) e piridina (42,5 mL, 525 mmol) em diclorometano (512 mL) para gerar uma solução laranja. A mistura foi arrefecida a 5°C e cloreto de metanosulfonila (19,96 mL, 256 mmol) foi adicionado gota a gota durante 15 min. A solução reacional foi agitada a 5°C por 2h e lavada com HCl 1M aquoso (3x250 mL). A camada de diclorometano foi então lavada sequencialmente com NaHCO₃ aquoso saturado, água, e NaCl aquoso saturado. A camada de diclorometano foi seca com sulfato de sódio e tratada simultaneamente com carvão descolorido por 30 min, a solução foi então filtrada com celite e o filtrado foi concentrado. O sólido rosa alaranjado foi dissolvido em uma quantidade mínima de acetato de etila quente (50-75 mL) e diluído lentamente para obter o composto título (40,0 g, 80%).

Parte B. Preparo de ácido de (E)-4-(metilsulfonamido)estirilborônico.

(Referência: *Org. prep. Proc. Int.*, 2004, 36, 573-579) A um frasco foi adicionado complexo de sulfito de boran-metila (8,03 mL, 85 mmol) seguido de tetraidrofurano (16 mL) e a mistura foi então arrefecida a 0°C. (1R)-(+)-alfa-pireno (26,2mL, 169mmol) foi então adicionado gota a gota (durante 10min) à solução arrefecida. A mistura foi então agitada a 0°C

por 1h seguida de agitação por 2 h à temperatura ambiente. A polpa branca espessa resultante foi arrefecida a -40°C em um banho de acetona/gelo seco, seguido pela adição do produto da Parte A (15,0 g, 77 mmol) dissolvido em 60mL de THF, gota a gota por 30 min. Depois da adição completada, a mistura foi agitada por mais 1h a -35°C , e então 1h à temperatura ambiente. A solução amarela clara foi então arrefecida a 0°C e acetaldeído (61,4mL, 1088mmol) foi adicionado, então a mistura foi deixada em refluxo a 50°C por 18h. O solvente foi então removido a vácuo para obter um xarope laranja, o qual água (115 mL) foi adicionada e a mistura heterogênea agitada por 3h à temperatura ambiente. O sólido amarelo claro gerado foi coletado e lavado com água (250 mL) então seco a vácuo durante a noite. O material resultante foi então dissolvido em acetona fervente (190 mL), que gerou uma solução amarela homogênea, seguida de remoção da solução do aquecimento e adição de hexano (365 mL) durante 5min. Um sólido branco formado na solução e a mistura foi agitada até a solução resfriar à temperatura ambiente, então o sólido branco foi coletado e seco a vácuo por 1h para obter o composto título (12,1 g, 85%).

15 Parte C. Preparo de 2-terc-butil-4-nitrofenol.

A uma solução agitada vigorosamente de 2-terc-butilfenol (10g, 66,6 mmol) em heptano (67 mL) foi adicionada por gotejamento rápido uma solução de ácido nítrico 70% (4,25 mL, 66,6 mmol) diluída com água (4,25 mL). A mistura resultante marrom avermelhada escura foi agitada vigorosamente por 2h. O sólido em suspensão foi coletado por filtração lavado com hexano (300 mL), água (200 mL) e mais uma vez com hexano (200 mL) para gerar o pó cor de chocolate que foi seco à massa constante (4,65 g, 35,6%).

 Parte D. Preparo de 2-bromo-6-terc-butil-4-nitrofenol.

Uma solução do produto da Parte C (1,0 g, 5,12 mmol) em ácido acético glacial (10,25 mL) foi tratada aos poucos com hidrobrometo perbrometo de piridina (1,80 g, 5,63 mmol) seguida de agitação à temperatura ambiente por 2 h. Hidrobrometo Perbrometo de piridina adicional (3,6 g) foi adicionado em duas porções e após outras 3 h de agitação, a reação foi completada. A mistura foi derramada em água gelada, e a mistura tratada com uma pequena quantidade de sulfito de sódio. O sólido resultante foi filtrado e seco a vácuo para gerar o composto título como um sólido marrom (1,40 g, 100%).

30 Parte E. Preparo de 1-bromo-3-terc-butil-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

Uma solução do produto da Parte D (1,40 g, 5,11mmol) em t-butilmetileter-metanol 10:1 (25,5 mL) foi tratada com trimetilsilildiazometano 2,0 M em éter (5,1 mL, 10,21mmol), seguida de agitação à temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer um óleo amarelo, que foi purificado com cromatografia de coluna em sílica gel eluída com EtOAc/hexano para gerar o composto título como um óleo amarelo (1,36g, 92%).

 Parte F. Preparo de 3-bromo-5-terc-butil-4-metoxifenilcarbamato de terc-butila.

Uma solução do produto da Parte E (960 mg, 3,33 mmol) em metanol (17 mL) foi

tratada com 5% de platina em carbono silfided (100 mg), seguido de hidrogenação em pressão de balão por 3h, e então filtrada por celite e concentrada a vácuo para gerar o 3-bromo-5-terc-butil-4-metoxianilina como um óleo amarelo (860 mg, 3,33 mmol, 100%). Uma solução desse material em THF (17 mL) foi tratada com dicarbamato de di-terc-butila (800 mg, 3,66 mmol) seguida de aquecimento em refluxo por 2 h. Concentração a vácuo gerou um sólido bege, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel eluída com EtO-Ac/hexano. O sólido foi triturado com hexano, coletado por filtração, e seco a vácuo para gerar o composto título como um sólido quase branco (890 mg, 75%).

Parte G. Preparo de (E)-N-(3-bromo-5-terc-butil-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

O produto da Parte F (2,0 g, 5,58 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e ácido trifluoracético (5 mL) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h seguida de concentração a vácuo e a adição de bicarbonato de sódio 10% aquoso (50 mL), seguido de extração em acetato de etila (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados para gera um resíduo que foi dissolvido em 10 mL de N,N-dimetilacetamida e arrefecido a -25°C. Uma solução 0,5 molar de isocianato de E-3-metoxiacrilóila em benzeno (20,3 mL, 11,16 mmol) foi adicionada gota a gota e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, e então derramada em água. O produto foi extraído em diclorometano, lavado com solução salina, seco com sulfato de sódio, filtrado e evaporado a vácuo para gerar o título composto.

Parte H. Preparo de 1-(3-bromo-5-terc-butil-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

O produto da Parte G (2,15 g, 5,58 mmol) foi dissolvido em etanol (10 mL). A esta solução foi adicionada uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (1 mL) e água (10 mL). A mistura heterogênea foi aquecida a 100°C por 2 h. O etanol foi removido a vácuo, e então a solução aquosa foi extraída com diclorometano e evaporada à secura. Este resíduo foi purificado com cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com metanol/diclorometano 1% para fornecer o título composto (1,35 g, 69%).

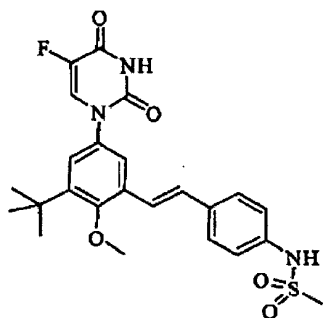
Parte I. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxestiril)fenil)metanosulfonamida

O produto da Parte H (8,0 g, 22,65 mmol), o produto da Parte B (5,90 g, 24,46 mmol), cloridrato de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (0,738 g, 1,132 mmol), e fosfato de potássio (9,62 g, 45,3 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de tetraidrofurano (128 mL) e água (32 mL). Gás Nitrogênio foi borbulhado na mistura resultante por 10min seguido de aquecimento da solução a 50 °C no escuro. A reação foi deixada a esfriar à temperatura ambiente seguida de adição de cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL), água (200 mL), e a solução foi extraída com diclorometano (600 mL). Ao extrato orgânico foi adi-

cionado sulfato de magnésio, e sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil (20 g) e a solução resultante foi agitada no escuro por 18h. Os sólidos foram então removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo e sujeito a cromatografia de coluna em sílica gel usando um gradiente de diclorometano/metanol 99/1 a 99/2 para gerar o composto título (7,4 g, 70%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 3.01 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 5 H), 7.58 - 7.70 (m, 3 H), 7.75 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 11.42 (s, 1 H).

Exemplo 42. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(5-flúor-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.2).



Parte A. Preparo de 3-terc-butil-5-(5-flúor-6-metóxi-2,4-dioxotetraidro-pirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

10 O procedimento de fluoração foi realizado como descrito em Lal, GS, et al. J. Org Chem., 60: 7340-7342 (1995). O produto do Exemplo 41A, Parte B (0,42 g, 1,26 mmol) e SelectfluorTM (0,672g, 1,9 mmol) foram reunidos em uma mistura de acetonitrila (8 mL) e metano (1 mL) e aquecido a 90 °C sob N₂ por 5 h. A solução foi diluída com água, extraída em acetato de etila, lavada com solução de bicarbonato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel para gerar o composto título (0,138 g, 29%).

Parte B. Preparo de 3-terc-butil-5-(5-flúor-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

20 O produto da Parte A (0,134 g, 0,35 mmol) e trietilamina (1 mL) foram combinados em metanol (4 mL) e agitada à temperatura ambiente por 18 h. A solução foi parada com HCl 1 M. extraída em diclorometano e concentrada para gerar o composto título (0,133 g, 92%).

Parte C. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(5-flúor-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoico.

25 O produto da Parte B (0,113 g, 0,32 mmol) foi tratado como descrito no Exemplo 41A, Parte C para gerar o composto título (0,088 g, 18%).

Parte D. Preparo de 3-terc-butil-5-(5-flúor-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzaldeído.

O produto da Parte C (0,088 g, 0,26 mmol) foi tratado como descrito no Exemplo 41A, Parte D para gerar o composto título (0,075 g, 90%).

Parte E. Preparo de (E)-1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(4-nitroestiril)fenil)-5-fluorpirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5 O produto da Parte D (0,075 g, 0,23 mmol) foi tratado como descrito no Exemplo 41A, Parte E para gerar 0,077 g (75%).

Parte F. Preparo de (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-terc-butil-4-metoxifenil)-5-fluorpirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

10 O produto da Parte E (0,077 g, 0,18 mmol) foi tratado como descrito no Exemplo 41A, Parte F para gerar o composto título (0,071 g, 94%).

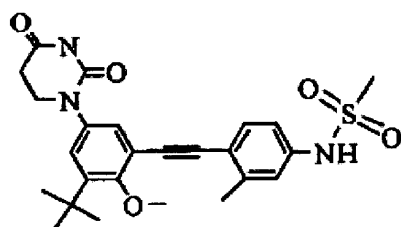
Parte G. Preparo de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(5-flúor-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte F (0,071g, 0,17mmol) foi tratado como descrito no Exemplo 41A, Parte G para gerar o composto título (0,048g, 57%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1.38 (s, 9 H), 3.01 (s,

3 H), 3.79 (s, 3 H) 7.19 - 7.27 (m, 5 H), 7.62(d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=2.57 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=6.99 Hz, 1H).

15 Exemplo 43. Preparo de Preparo de N-(4((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-3-metilfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.9).



Parte A. Preparo de 2-terc-butil-4-nitrofenol.

20 A uma solução agitada vigorosamente de 2-terc-butilfenol (10g, 66,6mmol) em heptano (67mL) foi adicionada rapidamente uma solução de ácido nítrico 70% (4,25mL, 66,6mmol) diluído em água (4,25mL). A mistura resultante marrom avermelhada escura foi agitada vigorosamente por 2h. O sólido em suspensão foi coletado por filtração, lavado com hexano (300mL), água (200mL) e mais uma vez com hexano (200mL) para gerar o composto como um pó cor de chocolate que foi seco à massa constante (4,65g, 35,6%).

25 Parte B. Preparo de 2-terc-butil-6-iodo-4-nitrofenol.

Ao produto da Parte A (4,5g, 23,05mmol) dissolvido em MeOH (120mL) e água (30mL) foi adicionado monoclóreto de iodo(1,155mL, 23,05mmol) gota a gota durante um período de 10min. A mistura foi agitada por 2h e diluída em 1L de água e deixada descansando durante a noite. O material sólido foi coletado por filtração e lavado 3 x 50mL com

água e seco a vácuo durante a noite para gerar o composto título como um sólido escuro (7,14g, 96%).

Parte C. Preparo de 1-terc-butil-3-iodo-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

A uma solução arrefecida em banho de gelo o produto da Parte B (5,5g, 17,13mmol) em MTBE (15mL) em um recipiente pressurizado de 50mL, foi adicionado diazometano TMS 2,0M (12,85mL, 25,7mmol) seguido de adição gota a gota de metanol (1,0mL) resultando em borbulhas suaves. O recipiente foi selado e agitado à temperatura ambiente por 16h, arrefecida e a pressão liberada. A solução foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com HCl 1,0M, solução saturada de carbonato de potássio, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o composto título como um óleo vermelho que foi usado sem purificação (5,4g, 84%).

Parte D. Preparo de 3-terc-butil-5-iodo-4-metoxianilina.

A mistura do produto da Parte C (5,80 g, 17,31 mmol), cloreto de amônio (1,389 g, 26,0 mmol), e ferro (4,83 g, 87 mmol) em THF/MeOH/água (200 mL totais, 2/2/1) foi deixada em refluxo por 2h, arrefecida e filtrada por Celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para gerar o composto título como um óleo marrom (5,28 g, 100% de rendimento).

Parte E. Preparo de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

O produto da Parte D (8,2g, 26,9mmol) foi tratado com ácido acrílico (5,53mL, 81mmol) e agitado durante a noite para gerar uma mistura extremamente viscosa. A mistura foi tratada com ácido acético (60mL) e uréia (7,3g, 120mmol), aquecida a 120°C por 24h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi azeotropado 3 x 100mL com tolueno para gerar um sólido marrom/escuro. O sólido foi suspenso em uma mistura de 50 mL de EtOAc e 100mL de NaHCO₃ saturado e agitado por 30min para neutralizar qualquer resíduo de ácido acético. O sólido foi coletado por filtração e lavado repetidamente com porções de 50mL de água e finalmente com hexano/EtOAc 3:1 (50mL) para gerar o composto título como um sólido esbranquiçado que foi seco à massa constante (7,1g, 66%).

Parte F. Preparo de N-(4-iodo-3-metilfenil)metanosulfonamida).

Uma solução de 4-iodo-3-metilnilina (4,37g, 18,75mmol) em CH₂Cl₂ (25mL) foi tratada com piridina (6,07mL, 75mmol) seguida de adição gota a gota de cloreto de metanosulfonila (1,607mL, 20,63mmol) para gerar uma mistura laranja avermelhada. A mistura foi agitada por 2h, concentrada e diluída com EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com HCl 1M, água, NaCl saturado, seco (Na₂SO₄) e filtrada. O filtrado de EtOAc foi tratado com carvão ativado por 30min a 50°C e filtrado com tampa de sílica 10g e concentrada para gerar o

composto título como um sólido amarelo claro (5,5g, 94%).

Parte G. Preparo de N-(3-metil-4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte F (3,11g, 10mmol), iodeto de cobre (I) (0,067g, 50,0mmol) e acetileno de trimetilsilil 91,684mL, 12,0mmol) em acetonitrila (50mL) foi purgada com N₂ borbulhante por 5min e aquecido sob N₂ a 80°C por 30min. A mistura reacional foi derramada em 200mL de EtOAc e particionada com água adicionando HCl 1M suficiente para atingir pH igual a 1. A mistura foi agitada vigorosamente por 15min e as camadas foram separadas. A camada EtOAc foi lavada sequencialmente com NaHCO₃ 10% aquoso, água e NaCl saturado, seco com Na₂SO₄ e filtrado. O filtrado foi tratado com 2,0g de sílica gel Siliciclo Si-tiol, agitada por 2h e filtrada por membrana de sílica gel de 1 polegada (2,54 cm). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi cromatografado flash em sílica eluindo com hexano/EtOAc 9:1 → hexano: EtOAc 3:1 para gerar o composto título como um sólido bege (2,7g, 96%).

Parte H. Preparo de N-(4-etnil-3-metilfenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte G (1,13g, 4,01mmol) em MeOH (20,07mL) foi tratado com NaOH 1M (8,43mL, 8,43mmol), agitado por 1h, particionado em EtOAc/água e cuidadosamente acidificado a pH 3 com HCl 1M. A camada de EtOAc foi lavada com solução salina, seca (Na₂SO₄) e concentrada para gerar o composto título como um sólido escuro (820mg, 98%).

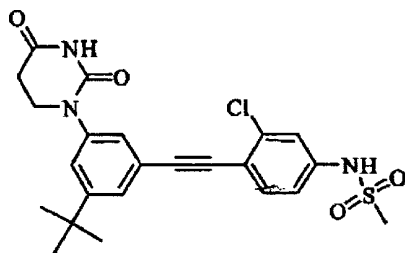
Parte I. Preparo de N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-metilfenil)metanosulfonamida.

Uma mistura dos produtos da Parte E (1,38g, 3,43mmol), Parte H (0,79g, 3,78mmol), iodeto de cobre (I) (0,023g, 0,12mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,12g, 0,172mmol) e trietilamina (2,392mL, 17,16mmol) em acetonitrila (60mL) foi purgada com N₂ borbulhante por 5min e aquecida em um banho de óleo sob N₂ a 80°C por 20min. A mistura reacional foi derramada em 400mL de EtOAc quente e particionado com água adicionando HCl 1M suficiente Pat atingir o pH 1. A mistura foi agitada vigorosamente por 15min e as camadas foram separadas. A camada de EtOAc foi lavada sequencialmente com NaHCO₃ 10%, água, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), e filtrada. O filtrado foi lavado com 4,0g de sílica gel Si-tiol, aquecido em refluxo suave por 2h, arrefecido e filtrado por membrana de 1 polegada (2,54 cm) de sílica gel. O filtrado foi concentrado a um sólido amarelo que foi recristalizado dissolvendo em EtOAc/MeOH quente (270mL/30mL), reduzindo o volume a 100mL e deixada esfriar. O precipitado resultante foi coletado por filtração e recristalizado uma segunda vez para gerar o composto título como um sólido branco (760mg, 46%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.35

(s, 9 H) 2.46 (s, 3 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 7.08 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H).

Exemplo 44. Preparo de N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)fenil)etil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.3).



Parte A. Preparo de 3-terc-butil-5-(clorocarbonil)benzoato de metila.

A mistura de ácido de 3-terc-butil-5-(metoxicarbonil)benzóico (9,18g, 38,9mmol, 5 preparado pelo método de Carter et al, WO200502100A1), cloreto de tionila (75mL) e 1 gota de DMF em tolueno (200mL) foi aquecida em refluxo por 2h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi azeotropado com tolueno (3 x 50mL) e seco a alto vácuo para gerar composto título com um sólido seroso esbranquiçado (9,9g, fornecimento quantitativo).

Parte B. Preparo de 3-(azidocarbonil)-5-terc-butilbenzoato de metila.

10 Ao produto da Parte A (9,9g, 38,9mmol) em acetona (200mL) foi adicionada em gotejamento rápido de uma solução de azida de sódio (10,12g, 156mmol) dissolvida em água (20mL). A mistura foi agitada por 2h e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O, solução salina saturada, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para gerar o composto título como um sólido branco (9,9g, 97%).

15 Parte C. Preparo de 3-amino-5-terc-butilbenzoato de metila.

O produto da Parte B (9,9g, 37,9mmol) em tolueno (100mL) foi aquecido em refluxo por 1h concentrado para gerar o isocianato intermediário que foi dissolvido em DME (60mL) tratado com HCl 8% (150mL) e agitado por 16h. A mistura foi concentrada e o resíduo foi digerido. Os resíduos foram combinados, lavados com NaCl saturado, seco (Na₂SO₄), filtrado e conen- 20 trado. O produto cru foi cromatografado em sílica eluindo com hexano/EtOAc 2:1 para gerar o composto título como um óleo (2,7g, 35%).

Parte D. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metila.

Uma mistura do produto da Parte C (2,34g, 11,29mmol) e ácido acrílico (2,32mL, 25 33,9mmol) em tolueno (60mL) foi aquecida em refluxo sob nitrogênio por 24h, arrefecida e concentrada. O resíduo resultante foi então tratado com uréia (2,03g, 33,9mmol) em ácido acético (35mL) e aquecido a 120°C por 24h, arrefecido e concentrado. O resíduo foi azeotropado 3 x 50mL com tolueno e dissolvido em 1000mL de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato diluído, H₂O, solução salina saturada, seca (Na₂SO₄), filtrada e con- 30 centrada para gerar o composto título como um sólido branco (2,1g, 61%).

Parte E. Preparo de ácido 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)benzóico.

Uma mistura do produto da Parte D (1,8g, 5,91mmol) e NaOH 1M (29,6mL, 29,6mmol) em MeOH (15mL) e THF (15mL) foi agitada por 24h e concentrado. O resíduo foi tratado com 50mL de HCl 1M e extraído com EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com H₂O, solução salina saturada, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para gerar um sólido branco. Este intermediário de uréia foi combinado com 20mL de HCl concentrado e aquecido a 100°C por 1h, arrefecido e diluído com 74mL de água gelada para gerar um sólido que foi coletado por filtração e seco à massa constante para gerar o composto título como um pó incolor (1,6g, 93%).

Parte F. Preparo de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)benzaldeído.

Uma solução do produto da Parte E (0,8g, 2,76mmol) em dicloreto sulfuroso (25mL) foi aquecido em refluxo por 1,5h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi azeotropado 3 x 25mL com tolueno para gerar um pó branco. Este cloreto ácido foi dissolvido em THF anidro (25mL), arrefecido a -78°C sob nitrogênio e tratado gota a gota com hidreto de lítio tri-terc-butoxialumínio (3,03mL, 3,03mmol) em THF. A solução foi agitada a -78°C por 3h e parada fria com HCl 1M, aquecida à temperatura ambiente e extraída com 3 x 25mL com EtOAc. Os extratos orgânicos foram misturados, lavados com água, bicarbonato 10%, solução salina saturada e secos com sulfato de sódio. O EtOAc foi filtrado e concentrado para gerar o composto título como um sólido branco (0,77g, rendimento quantitativo).

Parte G. Preparo de 1-(3-terc-butil-5-etinilfenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Uma mistura do produto da Parte G (913mg, 3mmol), 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetila (749mg, 3,90mmol, preparado pelo método de Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989), e carbonato de potássio (829mg, 6,00mmol) em MeOH (20mL) foi misturada por 16h e cuidadosamente acidificada com HCl 1M. A mistura foi extraída 2 x 50mL com CH₂Cl₂. Os orgânicos foram misturados, lavados com água, NaCl saturado, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O produto cru foi purificado via cromatografia de sílica gel eluindo com (CH₂Cl₂/MeOH) 20:1 para gerar o composto título como um sólido branco (415mg, 46%).

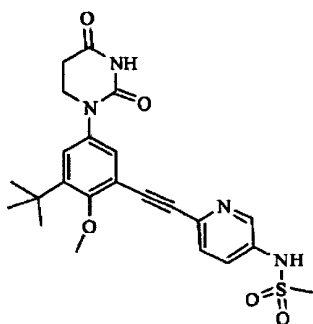
Parte H. Preparo de N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)fenil)etnil)-3-clorofenil)metanosulfonamida.

A mistura do produto da Parte G (40,5mg, 0,15mmol), iodeto de cobre (I) (1,4mg, 7,5µmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (5,26mg, 7,50µmol), N-(3-cloro-4-iodofenil)metanosulfonamida (52,2mg, 1,158mmol, preparado de 3-cloro-4-iodo anilina pelo método do Exemplo 43, Parte F) e trietilamina (0,105mL, 0,750mmol) em acetonitrila (2mL) foi combinada em um tubo de microondas de 5mL selado e purgado com N₂ borbulhante por 5min. A mistura foi aquecida por microondas a 70°C por 5min, arrefecida e concentrada. O material bruto foi purificado em um cartucho de sílica de 4g eluído com CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0,5 → CH₂Cl₂/MeOH 97:3. As frações desejadas foram misturadas e concentradas. O material foi triturado e seco para gerar o composto título (28mg, 29%). P.f. 278-280 °C. ¹H

RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.31 (s, 9 H) 2.72 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.82 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.20 (dd, $J=8.46, 2.21$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H).

Exemplo 45. Preparo de N-(6-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)piridina-3-il)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.25).



Parte A. Preparo de N-(6-iodopiridina-3-il)metanosulfonamida.

5 A uma solução de 6-iodopiridina-3-amina (1,077mg, 4,90mmol) em diclorometano (40mL) e piridina (1,98mL, 24,49mmol) à temperatura de um banho de gelo, foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,401mL, 2,44mmol). A mistura foi deixada a aquecer à temperatura ambiente e agitada quatro dias. A mistura reacional foi tratada com ácido acético 5% e deixada agitar 20min à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com água (2 x 10 50mL), seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi lentamente adicionado em porções à água em agitação rápida (100mL) e o sólido resultante coletado por filtração, lavado com água e seco a vácuo para gerar o composto título (0,7287g, 49,9%).

Parte B. Preparo de N-(6-((trimetilsilil)etnil)piridina-3-il)metanosulfonamida.

15 O produto da Parte A (566mg, 1,899mmol) foi combinado com iodeto de cobre (I) (17mg, 0,089mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (73mg, 0,0104mmol) em um tubo de pressão. Acetonitrila anidra (17mL) adicionada seguida de trietilamina (1,323mL, 9,49mmol). Nitrogênio foi borbulhado pela suspensão resultante amarela com agitação por 5min, então adicionado trimetilsilil acetileno (0,526mL, 3,80mmol). O tubo foi imerso em um banho de óleo pré-aquecido a 80°C. A mistura reacional foi deixada agitando com aqueci- 20 mento por 2h, então arrefecido à temperatura ambiente e transferido a um balão de fundo redondo. Os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo marrom fracionado cromatografia (flash) de sílica gel (acetato de etila/hexano) para gerar o composto título (0,4539g, 89%) como sólido escuro.

Parte C. Preparo de N-(6-etnilpiridina-3-il)metanosulfonamida.

25 O produto da Parte B (0,533mg, 1,984mmol) foi dissolvido em metanol (17mL) e solução de hidróxido de sódio 2N (2mL, 4,17mmol) foi adicionada gota a gota à temperatura

ambiente. A mistura foi deixada agitando por 1h. A mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e água e o pH ajustado a neutro com ácido acético glacial. A fase orgânica foi diluída com acetato de etila adicional e então lavada várias vezes com solução salina e concentrada a vácuo para gerar o composto título como um sólido escuro (0,3266g, 84%).

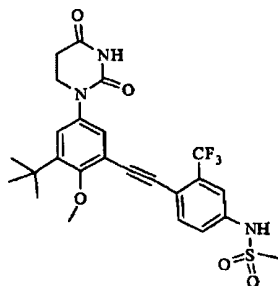
Parte D. Preparo de N-(6-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropiridina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)piridina-3-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte C (75mg, 0,382mmol) foi misturado com o produto obtido como descrito no Exemplo 43, Parte E (146mg, 0,363mmol), iodeto de cobre (I) (7,42mg, 0,039mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (18,24mg, 0,026mmol) em um tubo de vidro de parede densa e selado com tampa de separação dobrada. Sobre uma atmosfera de nitrogênio acetoneitrila anidra foi adicionada (10mL) seguida de trietanolamina (0,266mL, 1,911mmol). Nitrogênio foi borbulhado pela suspensão resultante marrom por 5min e então o tubo foi imerso em um banho de óleo pré-aquecido a 80°C. A reação foi monitorada por CL/EM. Três alíquotas adicionais de alquino (um total de 71mg, 0,362mmol) cada em THF (1mL), foram adicionadas via seringa durante o tempo de 8h. A mistura reacional foi subsequentemente derramada em 150mL de acetato de etila quente (45 °C), particionado com solução salina (75mL) e deixada agitando por 15min. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 25mL) e a fase orgânica misturada e seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi tratado com um grama de sílica gel Silicicle Sitol e aquecido sobre nitrogênio com agitação por 90min. A sílica gel foi removida por filtração e depois concentrada a vácuo, o produto cru foi isolado como um sólido laranja claro. O composto título (0,1315mg, 73,1%) foi obtido como um sólido esbranquiçado por cromatografia de (flash) sílica gel usando um gradiente de acetato de etila em hexano seguido de metanol em diclorometano. P.f. 191-192,5°C (d). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ

ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.78 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.30 (d, *J*=2.94 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=1.47 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 10.29 - 10.34 (m, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

Exemplo 46. Preparo de N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.18).



Parte A. Preparo de N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida.

O composto título foi preparado pela reação de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina com cloreto de metanosulfonila como descrito no Exemplo 45, Parte A.

Parte B. Preparo de N-(3-(trifluorometil)-4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida.

5 O produto da Parte A (2.00mg, 6,29mmol) foi misturado a trifenilfosfina (0,211mg, 0,805mmol) e acetato de paládio(II) (0,099mg, 0,440mmol) em um balão de fundo redondo de 250mL aquipado com um condensador e a reação foi realizada como descrito por W.B. Austin et al, J. Org. Chem., 46 (11): 2280 (1981). Tolueno (40mL) foi adicionado seguido de trietilamina (80mL) e trimetilsililacetileno (4,41mL, 31,4mmol). A solução resultante amarela
10 foi purgada com nitrogênio por 5min à temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida sobre nitrogênio em um banho de óleo a 80°C por 24h. Arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo cromatografado em sílica gel (acetato de etila-hexano) para gerar o composto título como um sólido escuro (1,4554mg, 69%).

Parte C. Preparo de N-(4-etnil-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida.

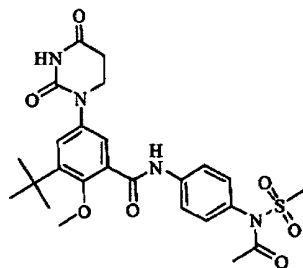
15 O produto da Parte B (0,378mg, 1,126mmol) foi dissolvido em metanol (8mL) e tratado com carbonato de potássio (90,322mg, 2,331mmol) à temperatura ambiente. Após 90min a mistura reacional foi particionada entre acetato de etila e HCl diluído. A fase orgânica foi lavada com água e então seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila-hexano) para gerar o composto título como um óleo claro, que cristalizou lentamente em pé (0,2502g, 84%)
20

Parte D. Preparo de N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte C (0,2502mg, 0,950mmol) foi tratado com o produto obtido como descrito no Exemplo 43, Parte E (0,364mg, 0,905mmol) como detalhado no Exemplo 45,
25 Parte D. O composto título (0,3195g, 65,7%) foi obtido como um sólido branco pela trituração do produto cru com éter- diclorometano. P.f. 257,5-261°C (d). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H).

Exemplo 47. Preparo de N-[4-(acetil-metanosulfonil-amino)-fenil]-3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidina-1-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.69).



Parte A. Preparo de cloreto de 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-benzoila.

O produto do Exemplo 29, Parte F, ácido (2H-il)-2-metoxibenzoico (4.07g, 12,71mmol) e cloreto de tionila (40,82mL, 559mol) foram juntamente adicionados. A mistura
5 foi então deixada em refluxo por 2h, seguida de concentração a vácuo para gerar o produto como um sólido amarelo claro.

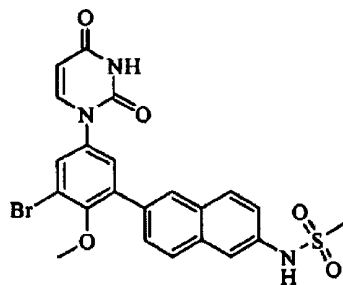
Parte B. Preparo de N-[4-(acetil-metanosulfonil-amino)-fenil]-3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidina-1-il)-2-metóxi-benzamida.

O produto obtido da Parte A (0,073g, 0,15mmol) foi dissolvido em piridina (2mL) e
10 tratado gota a gota com anidrido acético (0,042mL, 0,45mmol). A mistura foi agitada 3h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (25mL). A camada orgânica foi lavada com HCl aquoso, NaHCO₃ aquoso, solução salina, e seco com sulfato de sódio sólido anidro. O agente secante foi filtrado e o solvente evaporado a vácuo gerando o composto título como um sólido branco (55mg,
15 68%). P.f. 228-229°C. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-

D6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 1.92 (s, 3 H) 2.72 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.73 - 3.82 (m, 5 H) 7.32 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=2.94 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H).

Exemplo 48. Preparo de N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.69).



Parte A. Preparo de 2-bromô-4,6-diiodofenol.

Um frasco de fundo redondo de 1L foi preenchido com 2-bromofenol (Aldrich, 8,65g,
20 50mmol) e metanol (100mL) para gerar uma solução incolor. Hidróxido de sódio (2,40g, 60,0mmol) foi adicionado e agitado até a total dissolução do hidróxido. A solução foi arrefecida em um banho de água gelada e iodeto de sódio (5,6g, 37,4mmol) foi adicionado seguido de adição gota a gota de hipoclorito de sódio (17mL, 27,5mmol) para gerar uma solução
25 vermelha amarronzada transparente e precipitação gradual de um grosso, sólido branco. A adição de iodeto de sódio e alvejante foi repetida 3 vezes para gerar uma mistura laranja que foi agitada por 2h, tratada com uma solução de tiosulfato de sódio em água (20g em 100mL), agitada por 15min e tratada gota a gota com HCl concentrado a pH 1 constante. A

mistura foi agitada por 15min e filtrada para coletar o sólido branco que foi lavado repetidamente com água e seco até massa constante (14,7g, 69%).

Parte B. Preparo de 1-bromo-3,5-diiodo-2-metoxibenzeno.

Um frasco de fundo redondo de 500mL foi preenchido com o produto da Parte A (14,7g, 34,6mmol), iodometano (2,70mL, 43,3mmol), e hidróxido de sódio (2,101mL, 39,8mmol) em acetona (96mL) para gerar uma solução escura. A mistura foi agitada por 24h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e cloreto de sódio saturado, seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado para gerar um sólido branco. O sólido foi recristalizado com hexano quente para gerar um sólido branco que foi coletado por filtração (12,3g, 81%).

Parte C. Preparo de 1-(3-bromo-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Um frasco de fundo redondo de 250mL foi preenchido com o produto da Parte B (8,09g, 18,44mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2,273g, 20,25mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,823g, 3,69mmol), iodeto de cobre (I) (0,351g, 1,844mmol) e fosfato de potássio (8,22g, 38,7mmol) em DMSO (70mL). A mistura foi selada, injetada com nitrogênio por 15min e aquecida a 60°C por 16h. A mistura foi particionada com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com HCl 1M, água, solução salina, seca com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil (Aldrich catálogo 538086), filtrado por celite e evaporado para gerar um sólido esbranquiçado (3,92g, 50%).

Parte D. Preparo de N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

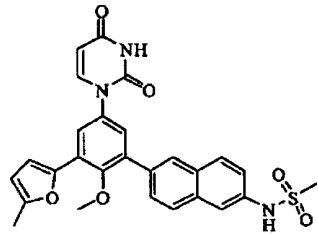
A um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto da parte C (212mg, 0,50mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (174mg, 0,50mmol), fosfato de potássio (223mg, 1,05mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 4,38mg, 0,015mmol) e tris(dibenzilideneacetona)dipaladio (0) (4,58mg, 5,00μmol) em tetraidrofurano (3,0mL) e água (1,0mL). O tubo foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e então agitada por 24h. A mistura reacional foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seco com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil (Aldrich catálogo 538086), filtrado por celite e evaporado. O resíduo foi triturado com metanol/CH₂Cl₂ para gerar o composto título como um sólido branco (256mg, 51%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ

ppm 3.08 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 5.68 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.72 (m, 2 H) 7.82 (d, J=3.31 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.96 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). MS (ESI-) *m/z* 513.9, 515.9 (M-H)⁺.

Exemplo 49. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-

(5-metilfurano-2-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.58).

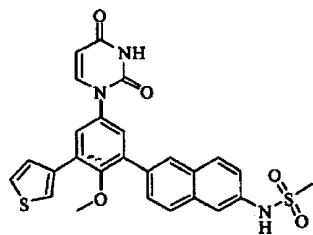


A um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto do Exemplo 48 (52mg, 0,101mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,025mL, 0,121mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (3,28mg, 5,04 μ mol) e fosfato de potássio (42,8mg, 0,201 mmol) em THF (3,0mL) e água (1,0mL). O tubo foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e então aquecida a 50°C por 3h. A mistura arrefecida foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seco com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa para gerar o produto desejado como um sólido branco (23mg, 44%, p.f.174-178°C). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

2.38 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 5.69 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 6.30 (d, J=3.31 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=3.31 Hz, 1 H) 7.43 (m, 2 H) 7.74 (d, J=2.57 Hz, 2 H) 7.78 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=8.82 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.46 (d, J=2.21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺.

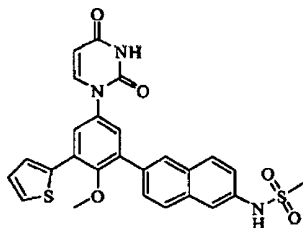
Exemplo 50. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofeno-3-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.53).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo ácido tiofeno-3-ilborônico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxoborolano para gerar um sólido branco (12mg, 23%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=5.13, 1.08 Hz, 1 H) 7.69 (m, 3 H) 7.76 (dd, J=8.64, 1.65 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.95 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺.

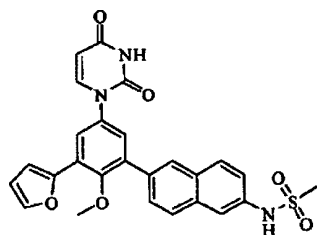
Exemplo 51. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofeno-2-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.61).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo ácido tiofeno-2-ilborônico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxoborolano para gerar um sólido branco (8mg, 15%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 5.70 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=5.33, 3.86 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=5.15, 1.20 Hz, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 7.88 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.98 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺.

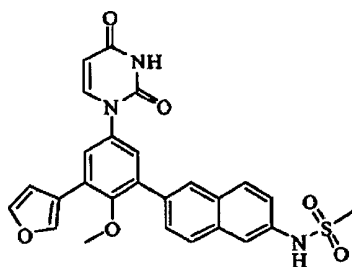
Exemplo 52. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-(furano-2-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.59).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo ácido furano-2-ilborônico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxoborolano para gerar um sólido branco (16mg, 32%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=3.31, 1.84 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=3.31 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.80 (m, 5 H) 7.96 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 502.1 (M-H)⁺.

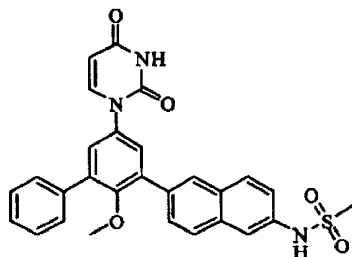
Exemplo 53. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-(furano-3-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.64).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo ácido furano-3-ilborônico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxoborolano para gerar um sólido branco (6mg, 12%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 5.69 (dd, $J=7.71$, 1.83 Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=1.74$, 0.78 Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.82$, 2.21 Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.81 (t, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=8.82$ Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 502.1 (M-H) $^+$.

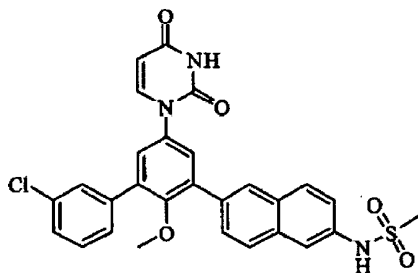
Exemplo 54. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-
5 bifenil-3-il)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.71).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo ácido fenilborônico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxoborolano. O produto cru foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 3% metanol/ CH_2Cl_2 para gerar um sólido branco (10mg, 8%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 5.69 (dd, $J=7.81$, 1.47 Hz, 1 H) 7.36 (m, 5 H) 7.56 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 7.74 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=8.46$, 1.84 Hz, 1 H) 7.94 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 512 (M-H) $^+$.

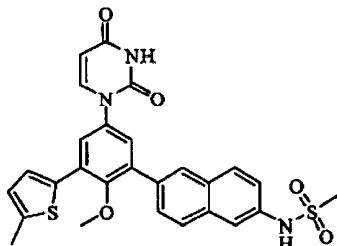
10 Exemplo 55. Preparo de N-(6-(3'-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-bifenil-3-il)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.74).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo ácido 3-clorofenilborônico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxoborolano para gerar um sólido branco (38mg, 68%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 5.70 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 7.43 (dd, $J=8.82, 2.21$ Hz, 1 H) 7.52 (m, 3 H) 7.62 (m, 2 H) 7.72 (m, 2 H) 7.79 (dd, $J=8.46, 1.47$ Hz, 1 H) 7.95 (m, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.47 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H). MS (ESI-) m/z 546 (M-H)⁺.

Exemplo 56. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(5-metiltiofeno-2-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.73).

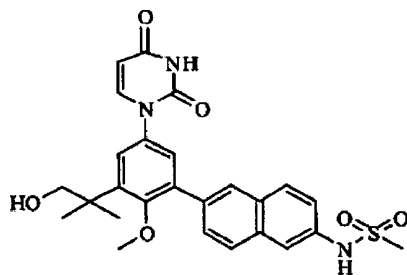


O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 49 substituindo 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofeno-2-il)-1,3,2-dioxaborolano por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfurano-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para gerar um sólido branco (22mg, 41%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ

ppm 2.49 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 5.69 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 6.87 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.76 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.98 (t, $J=9.01$ Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 11.47 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺.

Exemplo 57. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-(1-hidróxi-2-metilpropano-2-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.54).



Parte A. Preparo de ácido 2-(2-hidróxi-3,5-diiodofenil)acético.

Em um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado ácido 2-(2-hidróxifenil)acético (Aldrich, 3,04g, 20mmol) em acetonitrila (50mL) para gerar uma solução incolor. N-iodosuccinimida (9,00g, 40,0mmol) foi adicionada em porções durante 15min para gerar uma solução transparente marrom/avermelhada que foi agitada por 16h. A mistura foi concentrada e o sólido resultante foi triturado em 74mL de água e filtrado para coletar um sólido laranja que oi secado a vácuo. O sólido cru foi recristalizado com tolueno para gerar um pó laranja claro (6,0g, 74%).

Parte B. Preparo de 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)acetato de metila.

Em um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado o produto da Parte A (6g, 14,85mmol), carbonato de potássio (6,16g, 44,6mmol), e sulfato de dimetila (4,12g, 32,7mmol) em acetona (49,5mL) para gerar uma suspensão marrom. Aquecido em refluxo por 16h, arrefecido, concentrado e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada de EtOAc foi lavada com solução salina, seca (Na₂SO₄) e concentrada a um óleo marrom que foi cromatografado em um cartucho de sílica de 40g eluindo com hexano/EtOAc 3:1 para gerar um óleo amarelo (6,0g, 94%).

Parte C. Preparo de 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metila.

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL sobre nitrogênio foi adicionado o produto da Parte B (1,728 g, 4 mmol) em THF anidro (20 mL) e HMPA (2 mL) para gerar uma solução incolor. Iodeto de metila (1,251 mL, 20,00 mmol) foi adicionado e a solução foi arrefecida a -40°C. T-butóxido de potássio (12,00 mL, 12,00 mmol) dói adicionado gota a gota e a mistura foi agitada de -40 °C a -20°C por 30min e parada com HCl 1M até um pH 1. A mistura foi extraída 3 x 40 mL de EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com solução salina, secos (Na₂SO₄) e concentrados. O produto cru foi cromatografado flash em um cartucho de sílica de 40 g ISCO eluindo com hexano/EtOAc 9:1 para gerar o produto bis-metilado como um óleo amarelo (1,63 g, 89%).

Parte D. Preparo de ácido 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanóico.

Uma suspensão do produto da Parte C (2,63g, 5,72mmol) em MeOH (40mL) e THF (40mL) foi tratada com hidróxido de sódio 4,0M (28mL, 112mmol) e aquecida a 80°C por 48h. O solvente orgânico foi evaporado e a solução aquosa remanescente foi acidificada com HCl 1M produzindo um sólido que foi coletado por filtração, lavado com água e seco para gerar o ácido carboxílico desejado 92,46g, 96%).

Parte E. Preparo de 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropano-1-ol.

Uma solução do produto da Parte D (1,00 g, 2,242 mmol) em THF (40 mL) foi tratada gota a gota com complexo THF borano 1,0M (20 mL, 20 mmol) e então aquecida a 50 °C por 24h. A mistura foi tratada com metanol (20 mL), deixada em refluxo por 30 min e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (4:1) para gerar o produto desejado (810 mg, 84%).

Parte F. Preparo de terc-butil(2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropoxi)-dimetilsilane.

Uma solução do produto da Parte E (432 mg, 1,000 mmol) em DMF (5 mL) foi tratada com terc-butildimetilclorosilane (301 mg, 2,000 mmol), e imidazol (204 mg, 3,00 mmol) e agitada por 2h. A mistura foi particionada entre HCl 1M e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexa-

no/EtOAc (9:1) para gerar o produto desejado (522 mg, 96%).

Parte G. Preparo de 1-(3-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropano-2-il)-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foi adicionado o produto da Parte F (520 mg, 0,952 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (117 mg, 1,047 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (42,5mg, 0,190 mmol), iodeto de cobre (I) (18,13 mg, 0,095 mmol) e fosfato de potássio (424 mg, 1,999 mmol) em DMSO (5 mL). O frasco foi selado, injetado com nitrogênio e então aquecido a 60 °C por 24 h. A mistura foi particionada entre HCl 1M e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (3:2) para gerar o produto como um sólido (285 mg, 65%).

Parte H. Preparo de N-(6-(3-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropano-2-il)-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

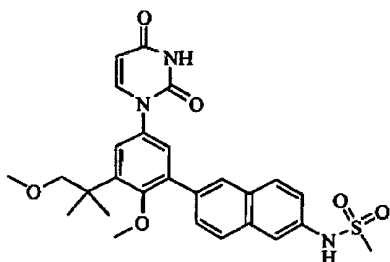
A um tubo de microondas de 5 mL foi adicionado o produto da Parte G (50 mg, 0,094 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (32,7 mg, 0,094 mmol), fosfato de potássio (42,0 mg, 0,198 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,827 mg, 2,83 μmol) e tris(dibenzilideneacetona)paládio (0) (0,863 mg, 0,943 μmol) em THF (3,0 mL) e água (1,0 mL). O frasco foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e então aquecida a 50 °C por 2h. A mistura foi particionada entre HCl 1M e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (3:7) para gerar um sólido (32mg, 54%).

Parte I. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-(1-hidróxi-2-metilpropano-2-il)-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte H (31mg, 0,050mmol) em THF (2,0mL) foi tratado com acetato de TBAF 1M (0,3mL, 0,3mmol) em THF e agitado durante a noite. A mistura foi particionada com água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução salina três vezes, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 2% a 8% de metanol em CH₂Cl₂ para gerar um sólido (21mg, 83%). Ponto de fusão: 256-257°C. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 3.08 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.67 (d, J=4.78 Hz, 2 H) 4.72 (t, J=4.78 Hz, 1 H) 5.65 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.36 (m, 3 H) 7.74 (m, 3 H) 7.98 (m, 3 H) 10.04 (s, 1 H) 11.41 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 527 (M+ NH₄)⁺.

Exemplo 58. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(1-metóxi-2-metilpropano-2-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.66).



Parte A. Preparo de 1,5-diiodo-2-metóxi-3-(1-metóxi-2-metilpropano-2-il)benzeno.

Em um frasco de fundo redondo de 25mL foi adicionado o produto do Exemplo 57, Parte E (259mg, 0,6mmol) e hidreto de sódio (28,8mg, 1,200mmol) em THF (5mL). A mistura foi agitada por 30min e iodometano (0,045mL, 0,720mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 16h e particionada entre acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para gerar um óleo (235mg, 88%).

Parte B. Preparo de 1-(3-iodo-4-metóxi-5-(1-metóxi-2-metilpropano-2-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um frasco de fundo redondo de 25mL foi adicionado o produto da Parte A (230mg, 0,516mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (63,6mg, 0,567mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (23,02mg, 0,103mmol), iodeto de cobre (I) (9,82mg, 0,052mmol) e fosfato de potássio (230mg, 1,083mmol) em DMSO (5mL). O frasco foi selado, injetado com nitrogênio e então aquecido a 60°C por 16h. A mistura foi arrefecida e particionada entre acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 2% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ para gerar um sólido (140mg, 63%).

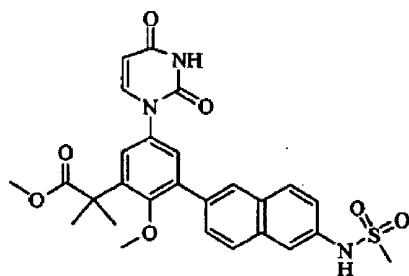
Parte C. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(1-metóxi-2-metilpropano-2-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

A um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto da Parte B (43mg, 1,00mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (34,7mg, 0,100mmol), fosfato de potássio (44,6mg, 0,210mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,876mg, 3,00μmol) e tris(dibenzilideneacetona)paládio (0) (0,915mg, 0,999μmol) em THF (3,0mL) e água (1,0mL). O frasco foi selado, injetado com nitrogênio por 5min e então aquecido a 50°C por 2h. A mistura foi particionada entre acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado e evaporado. O resíduo foi triturado com metanol/CH₂Cl₂ (1:1) para gerar um sólido (28mg, 54%). ¹H RMN (300

MHz, DMSO-

D6) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 3.08 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.61 (s, 2 H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.95 (t, J=8.27 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.41 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 541 (M+ NH₄)⁺.

Exemplo 59. Preparo de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de metila (composto IB-L0-2.70).



Parte A. Preparo de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-iodo-2-metóxi-fenil)-2-metilpropanoato de metila.

- 5 Em um frasco de fundo redondo de 100mL sobre nitrogênio foi adicionado o produto do Exemplo 57, Parte C (410mg, 0,891mmol), 1H-pirimidina-2,4-diona (120mg, 1,069mmol), e fosfato tribásico de potássio (397mg, 1,872mmol) em DMSO (5mL) para gerar uma suspensão incolor. N-(2-cianofenil)picolinamida (39,8mg, 0,178mmol) foi adicionado e a mistura foi injetada com N₂ por 5min. Iodeto de cobre (I) (16,97mg, 0,089mmol) foi adicionado e a mistura foi injetada mais uma vez por 10min, colocada sobre N₂ e aquecida a 60°C por 18h. A mistura foi arrefecida e particionada entre EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl. A mistura foi extraída 2 x com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, lavados com água, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), tratada com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrada e evaporada.
- 15 O produto cru foi purificado por cromatografia em um cartucho de sílica ISCO de 40g eluindo com 3% de MeOH em CH₂Cl₂ para gerar uma espuma branca (269 mg, 68%).

Parte B. Preparo de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de metila.

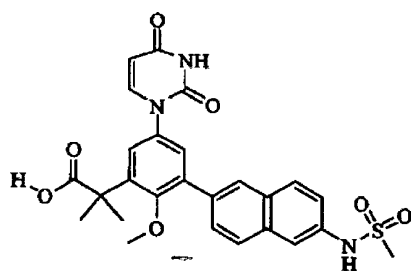
- 20 A um tubo de microondas de 20 mL foi adicionado o produto da Parte A (0,444 g, 1,0 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (0,365 g, 1,050 mmol), e fosfato tribásico de potássio (0,446 g, 2,100 mmol) em tetraidrofurano:água 3:1 (12mL) e desgaseificado por injeção de nitrogênio por 20 min. A solução foi então tratada com PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8,77 mg, 0,030 mmol) e tris(dibenzilideneacetona)paládio (0) (9,16 mg, 10,00 μ mol) seguidos de desgaseificação por mais 5min. O tubo de microondas foi selado e aquecido a 50 °C
- 25 por 18 h, arrefecido e particionado EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl 1M. A camada de EtOAc foi lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, agitada por 1h com sílica gel funcionalizada

com 3-mercaptopropil, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (3:7) para gerar um sólido (32 mg, 54%). O produto cru foi purificado por cromatografia em um cartucho de sílica ISCO de 12 g eluindo com 1-3% de MeOH em CH₂Cl₂ para gerar cristais bege claro (480 mg, 98%). ¹H RMN

(300 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 1.52 (s, 6 H) 3.08 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 5.67 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.65 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=8.64, 5.70 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H). MS (ESI-) *m/z* 536 (M-H)⁺.

- 5 Exemplo 60. Preparo de ácido 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)fenil)-2-metilpropanóico (composto IB-L0-2.77).



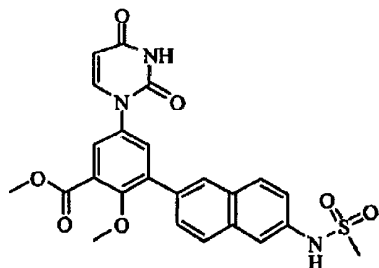
- 10 Uma mistura do produto do Exemplo 59 (108mg, 0,2mmol) e hidróxido de sódio (1mL, 4,00mmol) em metanol, THF, água (3:3:1, 10mL) foi aquecida a 80°C por 18h, arrefecida e acidificada cuidadosamente a pH 1 com HCl concentrado resultando na formação de um precipitado branco. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e seco. O material bruto foi triturado em 1mL de EtOAc/MeOH 1:1, sonicado por 5min e o sólido foi coletado por filtração como um sólido branco brilhante (58mg, 54% de rendimento), p.f. >300 °C. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.50 (s, 6 H) 3.08 (s, 3 H) 3.18 (s, 3 H)

5.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 3 H) 7.67 (dd, J=8.64, 1.65 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=1.84 Hz, 1 H)

7.82 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=9.01, 4.60 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.43 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H). MS (ESI-) *m/z* 522 (M-H)⁺.

- 15 Exemplo 61. Preparo de 5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)benzoato de metila (composto IB-L0-2.72).



Parte A. Preparo de 3,5-diiodo-2-metoxibenzoato de metila.

Uma mistura de ácido 2-hidróxi-3,5-diidrobenzoico (3,9g, 10,0mmol), carbonato de potássio (4,15g, 30,0 mmol) e sulfato de dimetila (2,77g, 22,0mmol) em acetona (33mL) foi aquecida em refluxo por 16h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água, solução salina, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado para gerar o sólido esbranquiçado 94,2g, rendimento quantitativo).

Parte B. Preparo de 5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxibenzoato de metila.

Em um frasco de fundo redondo de 100mL sobre nitrogênio foi adicionado o produto da Parte A (2.09 g, 5,0 mmol), 1H-pirimidina-2,4-diona (0,67 g, 6,0 mmol), e fosfato tribásico de potássio (2,2 g, 10 mmol) em DMSO (20 mL) para gerar uma suspensão incolor. N-(2-cianofenil)picolinamida (220 mg, 1,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi injetada com N_2 por 5min. Iodeto de cobre (I) (95mg, 0,5mmol) foi adicionado e a mistura foi injetada mais uma vez por 10min, colocada sobre N_2 e aquecida a 60°C por 18h. A mistura foi arrefecida e particionada entre EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl. A mistura foi extraída 2 x com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, lavados com água, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), tratada com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrada e concentrada. O produto cru foi purificado por cromatografia em um cartucho de sílica ISCO de 40g eluindo com 3% de MeOH em CH_2Cl_2 para gerar uma espuma branca (1,0g, 50%).

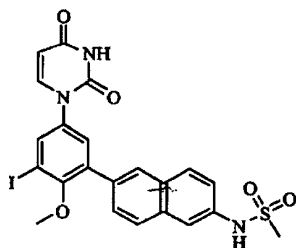
Parte C. Preparo de 5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)benzoato de metila.

Uma mistura do produto da Parte B (101 mg, 0,25 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (91 mg, 0,263 mmol), e fosfato tribásico de potássio (111 mg, 0,525 mmol) em tetraidrofurano:água 3:1 (12 mL) e desgaseificado por injeção de nitrogênio por 20min. A solução foi então tratada com PA-Ph (CAS 97739-46-3) (2,192 mg, 7,50 μmol) e tris(dibenzilideneacetona)paládio (0) (2,289 mg, 2,500 μmol) seguidos de desgaseificação por mais 5min. O tubo de microondas foi então selado, aquecido a 50 °C por 18h, arrefecido e particionado entre EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl 1M. A camada de EtOAc foi lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , agitada por 1h com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrada e concentrada. O produto cru foi purificado por cromatografia em um cartucho de sílica ISCO de 12g eluindo com 3% de MeOH em CH_2Cl_2 para gerar uma espuma esbranquiçada (80mg, 63%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H)

3.45 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 4 H) 7.84 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 494 (M-H) $^+$.

Exemplo 62. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.57).



Parte A. Preparo de 1,3,5-triiodo-2-metoxibenzeno.

Em um recipiente pressurizado de 250mL foi adicionado 2,4,6-triodofenol (5g, 10,60mmol) em MTBE (60mL) para gerar uma solução amarela. A solução foi arrefecida em um banho de gelo e trimetilsilildiazometano 2,0M (7,95mL, 15,90mmol) foi adicionado por gotejamento rápido seguido de adição gota a gota de metanol (6mL) resultando em um calmo borbulhar. O recipiente foi selado e agitado à temperatura ambiente por 4h. A solução reacional foi particionada entre EtOAc e água e a camada orgânica foi lavada com HCl 1M, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. O EtOAc foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado para gerar um sólido escuro que foi usado sem purificação (4,8g, 94%).

Parte B. Preparo de 1-(3,5-diiodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um frasco de fundo redondo de 100mL sobre nitrogênio foi adicionado o produto da Parte A (3,5g, 7,2mmol), 1H-pirimidina-2,4-diona (0,97g, 8,64mmol), e fosfato tribásico de potássio (3,2g, 15mmol) em DMSO (50mL) para gerar uma suspensão incolor. N-(2-cianofenil)picolinamida (320mg, 1,44mmol) foi adicionado e a mistura foi injetada com N₂ por 5min. Iodeto de cobre (I) (137mg, 0,72mmol) foi adicionado e a mistura foi injetada mais uma vez por 10min, colocada sobre N₂ e aquecida a 60°C por 18h. A mistura foi arrefecida e particionada entre EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl. A mistura foi extraída 2 x com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, lavados com água, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, secos (Na₂SO₄), tratada com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrada e concentrada. O sólido resultante foi triturado em hexano/EtOAc 2:1 para gerar um pó esbranquiçado (2,2g, 62%).

Parte C. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida

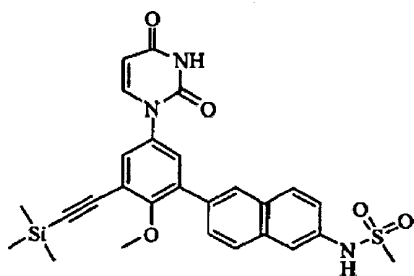
Uma mistura do produto da Parte B 1-(3,5-diiodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (118mg, 0,25mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (87mg, 0,25mmol), complexo 1,1'-bis(defenilfosfino)ferroceno-paládio (II) CH₂Cl₂ (10,21mg, 0,013mmol) e carbonato de sódio (0,250mL, 0,25mmol) em tolueno (1,0mL) e etanol (1,0mL) foi injetada com nitrogênio por 5min e aquecida por microondas a 100°C por 30min. A mistura foi arrefecida e particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resí-

duo foi cromatografado em sílica eluindo com acetato de etila/hexano (2:3 a 4:1) para gerar o composto título (16mg, 11%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ

ppm 3.08 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 5.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.82, 2.21$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 7.81 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.95 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 562 (M-H) $^+$.

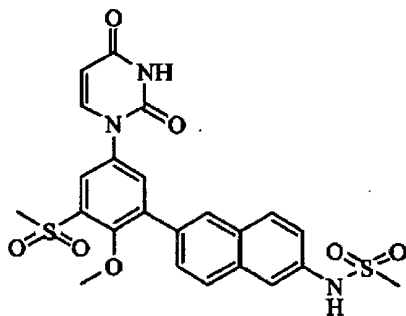
Exemplo 63. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-((trimetilsilil)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.78).



5 Em um tubo de microondas de 5mL foram misturados etiniltrimetilsilane (0,044mL, 0,32mmol), o produto do Exemplo 62 (45,1mg, 0,08mmol), iodeto de cobre (I) (0,762mg, 4,0 μ mol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (2,81mg, 4,0 μ mol) e trietilamina (0,056mL, 0,40mmol) em acetonitrila (2mL). A mistura foi injetada com nitrogênio por 5min, selado e aquecido em microondas a 80°C por 20min. A mistura reacional foi arrefecida e particionada
10 com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com 1-4% de metanol em CH_2Cl_2 para gerar um sólido, (18mg, 42%) p.f. 175-178°C. ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.25 (s, 9 H) 3.07 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 5.66 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.41 (dd, $J=8.82, 2.21$ Hz, 1 H) 7.58 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=8.46, 1.84$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.93 (m, 2 H) 8.05 (d, $J=1.32$ Hz, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.45 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 534 (M+H) $^+$.

Exemplo 64. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(metilsulfonil)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.68).



15

Parte A. Preparo de 4-nitrobenzeno-2-diazo-1-óxido.

Em um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado 2-amino-4-nitrofenol (6,165 g, 40,0 mmol) em ácido tetrafluorbórico 48% (15 mL). Nitrito de sódio (2,76 g, 40,0 mmol) em água (6mL) foi adicionado gota a gota a 0°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30min. O sólido foi coletado por filtração, lavado com ácido tetrafluorbórico e água. O sólido foi suspenso em acetona (50 mL), filtrado e seco para gerar um sólido (3,31g, 50%).

Parte B. Preparo de 2-(metiltio)-4-nitrofenol.

A um becker de 1L foi adicionado o produto de Parte A (2,70 g, 16,35 mmol) em água gelada (250 g) para obter uma suspensão marrom. Cobre (0,520 g, 8,18 mmol) foi adicionado, seguido de adição de trimetóxido de sódio (2,292 g, 32,7 mmol) em água (50 mL) lentamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi acidificado com HCl 1M produzindo um sólido que foi coletado por filtração e seca (2,53g, 84%).

Parte C. Preparo de 2-(metilsulfonil)-4-nitrofenol.

A um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado o produto da Parte B (1,111g, 6,00 mmol) em MeOH (20 mL) para gerar uma suspensão marrom. Oxone (7,746 g, 12,60 mmol) em água (20 mL) foi adicionado lentamente a 0°C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente, agitada por 1h e particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 1% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ para gerar um sólido (0,472g, 36%).

Parte D. Preparo de 2-iodo-6-(metilsulfonil)-4-nitrofenol.

A um frasco de fundo redondo de 50mL foi adicionado o produto da Parte C (470mg, 2,164mmol) em MeOH (10mL) e água (2,5mL). Monocloreto de Iodo (0,130mL, 2,60mmol) em CH₂Cl₂ (2,0mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, derramada em água (200mL) e agitada por 10min. O sólido resultante foi coletado por filtração e seco (636mg, 86%).

Parte E. Preparo de 1-iodo-2-metóxi-3-(metilsulfonil)-5-nitrobenzeno.

Em um recipiente pressurizado de 50mL foi adicionado o produto da Parte D (630mg, 1,836mmol) em MTBE (60mL) para gerar uma solução amarela. A solução foi arrefecida em um banho de gelo e trimetilsilildiazometano (1,377mL, 2,75mmol) foi adicionado por gotejamento rápido seguido de adição gota a gota de MeOH (0,4mL) resultando em um calmo borbulhar. O recipiente foi selado e agitado à temperatura ambiente por 1h. A mistura foi particionada com EtOAc e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para gerar um sólido e um sólido esbranquiçado (655mg, 100%).

Parte F. Preparo de 3-iodo-4-metóxi-5-(metilsulfonil)anilina.

A um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado o produto da Parte E (0,650g, 1,820 mmol), cloreto de amônio (0,146 g, 2,73 mmol), e ferro (0,508 g, 9,10 mmol) em THF/MeOH/água (50mL, 2/2/1). A mistura foi deixada em refluxo por 2h, arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi particionado com acetato de etila e água. A
5 camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para gerar um sólido (590mg, 99%).

Parte G. Preparo de (E)-N-(3-iodo-4-metóxi-5-(metilsulfonyl)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

A um frasco de fundo redondo de 100mL foi adicionado o produto da Parte F
10 (500mg, 1,528mmol) em DMF (15,0 mL). A solução foi arrefecida sobre nitrogênio a -20°C e isocianato de (E)-3-metoxiacrilóila (15,28mL, 6,11mmol), preparado como descrito por Santana, L.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a esta temperatura por 15min, então aquecido à temperatura ambiente e agitada por 45 min. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água (3 x 50 mL),
15 seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com acetato de etila/hexano para gerar um sólido (425 mg, 61%).

Parte H. Preparo de 1-(3-iodo-4-metóxi-5-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

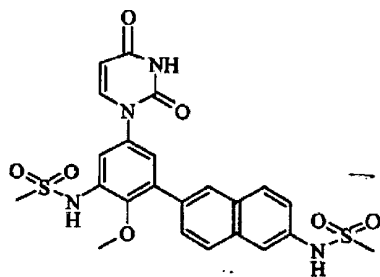
A um frasco de fundo redondo de 100mL foi adicionado o produto da Parte G
20 (420mg, 0,925mmol) em etanol (10mL) para gerar uma suspensão. Ácido sulfúrico concentrado (1mL, 18,76mmol) em água (10mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 100°C por 2h. A mistura reacional foi arrefecida, diluída com água (50mL) e agitada por 10min. O material sólido foi coletado por filtração, lavado com e seco para gerar um sólido branco (325mg, 83%).

25 Parte I. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(metilsulfonyl)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

Em um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto da Parte H (63,3mg, 0,15mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (52,1mg, 0,150mmol), complexo dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (6,12mg, 750 μ mol) e carbonato de sódio 1M
30 (0,150mL, 0,150mmol) em tolueno como solvente 91,0mL) e etanol (1,0mL). O recipiente foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e aquecido em microondas a 100°C por 30min. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 1% a 8% de metanol em
35 CH₂Cl₂ para gerar o produto cru. Uma trituração final em metanol/acetato de etila 1:1 forneceu o sólido puro (26mg, 34%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.10 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 5.71 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.00 (m, 2 H) 8.16 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 10.10 (s, 1 H) 11.51 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 533 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 65. Preparo de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.75).



Parte A. Preparo de 2,4-diiodo-6-nitrofenol.

A uma solução de 2-nitrofenol (2,78g, 20mmol) em MeOH (120mL) e água (30mL) foi adicionada gota a gota uma solução de monocloreto de iodo (2,105mL, 42,0mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi agitada por 2h, derramada em 600mL de água, agitada e sonificada por 30min. A mistura foi filtrada para coletar um sólido amarelo que foi lavado 3x com água (50mL cada lavagem) e seca à massa constante 97,3g, 93%).

Parte B. Preparo de 1,5-diiodo-2-metóxi-3-nitrobenzeno.

Em um recipiente pressurizado de 50mL foi adicionado o produto da Parte A e MTBE (10mL) para gerar uma solução amarela. A solução foi arrefecida em um banho de gelo e trimetilsilildiazometano 2,0M (2,251mL, 4,50mmol) foi adicionado por gotejamento rápido seguido de adição gota a gota de MeOH (0,6mL) resultando em um calmo borbulhar. O recipiente foi selado e agitado deixando-o aquecer à temperatura ambiente por 4h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para gerar um sólido amarelo (1,22g, 100%).

Parte C. Preparo de 3,5-diiodo-2-metoxianilina.

Em um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado o produto da Parte B (0,98g, 2,420mmol), cloreto de amônio (0,194g, 3,63mmol), e ferro (0,676g, 12,10mmol) em THF/metanol/água (20mL/20mL/10mL). A mistura foi deixada em refluxo por 16h, arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi particionado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para gerar um óleo (780mg, 86%).

Parte D. Preparo de 1-(3-amino-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um frasco de fundo redondo de 25mL foi adicionado o produto da Parte C (650mg, 1,734mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (214mg, 1,907mmol), N-(2-

cianofenil)picolinamida (77mg, 0,347mmol), iodeto de cobre (I) (33,0mg, 0,173mmol) e fosfato de potássio (773mg, 3,64mmol) em DMSO (5mL). O frasco foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 15min e aquecida a 60°C por 16h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com metanol/D CH₂Cl₂CM para gerar um sólido (125mg, 20%).

Parte E. Preparo de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)metanosulfonamida.

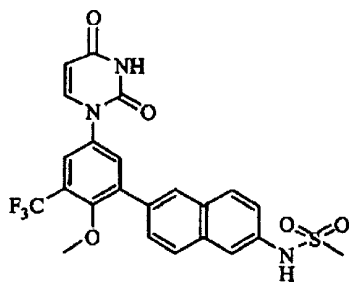
Uma solução do produto da Parte D (110mg, 0,306mmol) em piridina (2mL) foi tratada com cloreto de metanosulfonila (0,048mL, 0,612mmol) e agitada por 24h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi particionado com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 2% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ para gerar um sólido (20mg, 15%).

Parte F. Preparo de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftaleno-2-il)fenil)metanosulfonamida.

A um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto da Parte E (18mg, 0,041mmol), Exemplo 4A, Parte B (14,30mg, 0,041mmol), fosfato de potássio (18,35mg, 0,086mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,361mg, 1,235μmol) e tris(dibenzilideneacetona)dipaladio (0) (0,377mg, 0,412μmol) em THF (3,0mL) e água (1,0mL). O tubo foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e aquecida a 50°C por 2h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 2% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ para gerar um sólido. Uma trituração final com metanol/CH₂Cl₂ 1:1 gerou o produto desejado (7mg, 32%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 5.69 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 7.81 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.45 (d, J=1.84 Hz, 1 H). MS (ESI-) *m/z* 529 (M-H).

Exemplo 66. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.56).



Parte A. Preparo de 4-iodo-2-(trifluormetil)fenol.

A uma solução de 2-(trifluormetil)fenol (3,24g, 20,0mmol) em MeOH (40mL) foi adicionado hidróxido de sódio (0,960mL, 24,0mmol) e agitada até dissolver o hidróxido. A mistura foi arrefecida a 0°C e iodeto de sódio foi adicionado (3,0g, 20mmol) seguido pela adição
 5 gota a gota de hipoclorito de sódio 10% aquoso (9,0mL, 14,6mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2h e tratada gota a gota com HCl concentrado até pH 1. A mistura foi extraída 3x com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com solução salina, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com EtOAc/hexano (1:9) para gerar o produto mono-iodado (5,0g, 87%).

10 Parte B. Preparo de 2-bromo-4-iodo-6-(trifluormetil)fenol.

Em um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado o produto da Parte A (5,00g, 17,36mmol) e 1,3-dibromo-5,-dimetilidantoina (2,73g, 9,55mmol) em CHCl₃ (80mL) para gerar uma solução laranja. A mistura foi agitada por 2h, lavada com água, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto cru foi purificado em sílica gel
 15 eluindo com acetato de etila/hexano (5:95) para gerar um sólido (3,5g, 54%).

Parte C. Preparo de 1-bromo-5-iodo-2-metóxi-3-(trifluormetil)benzeno.

Uma mistura do produto da Parte B (3,2g, 8,72mmol), iodometano (1,36mL, 21,8mmol), e hidróxido de sódio 50% (0,507mL, 9,59mmol) em acetona (20mL) foi agitada por 24h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi particionado com acetato de etila e água. A
 20 camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O material bruto foi purificado em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (5:95) para gerar um sólido (2,67g, 80%).

Parte D. Preparo de 1-(3-bromo-4-metóxi-5-(trifluormetil)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

25 Em um tubo de microondas de 20mL foi adicionado o produto da Parte C (7,62mg, 2,0mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (247mg, 2,2mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (89mg, 0,4mmol), iodeto de cobre (I) (38,1mg, 0,2mmol) e fosfato de potássio (892mg, 4,2mmol) em DMSO (10mL). O tubo foi selado, injetado com nitrogênio por 15min e aquecida a 60°C por 16h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de
 30 sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil,

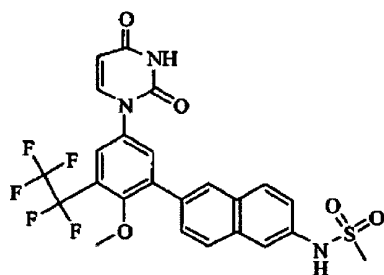
filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (2:3) para gerar o produto desejado (63mg, 9%).

Parte E. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

5 Em um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto da Parte D (60 mg, 0,164 mmol), Exemplo 4A, Parte B (62,8 mg, 0,181 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (5,36 mg, 8,22 μ mol) e fosfato de potássio (69,8 mg, 0,329 mmol) em THF/água (3 mL/1 mL). O tubo foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e aquecida a 60 °C por 2h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl
10 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa para gerar o composto título como um sólido (26 mg, 3131%). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.10 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 5.71 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.78 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.88 (m, 3 H) 7.98 (d, J=3.31 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=3.68 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 10.09 (s, 1 H) 11.51 (d, J=2.21 Hz, 1 H). MS (ESI-) m/z 504.1 (M-H)⁺.

Exemplo 67. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(perfluoretil)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.60).



15 Parte A. Preparo de 1-metóxi-4-nitro-2-(perfluoretil)benzeno.

Em um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado 2-bromo-1-metóxi-4-nitrobenzeno (3,5 g, 15,08 mmol), iodeto de cobre (I) (5,75 g, 30,2 mmol), e 2,2,3,3,3-pentafluorprôpanoato (5,25 g, 28,2 mmol) em DMF (75 mL) e tolueno (25 mL) para gerar uma suspensão escura. A mistura foi aquecida a 150°C e tolueno foi removido por armadilha
20 Dean-Stark. A mistura foi aquecida a 155 °C sobre nitrogênio, arrefecida e derramada em 100 mL de água e 100mL de éter, filtrada em celite de 1 polegada (2,54 cm) de tampa e a tampa foi rinsado com éter. As camadas filtradas foram separadas. A camada orgânica foi lavada solução salina, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O óleo escuro foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica ISCO de 40g eluindo com hexano/EtOAc 4:1 para
25 gerar um óleo amarelo que foi uma mistura 3:1 do material desejado e o material inicial (1,5 g, 37%).

Parte B. Preparo de 4-nitro-2-(perfluoretil)fenol.

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto da Parte A (1,4 g, 5,16 mmol) e cloridrato de piridina (4 g, 34,6 mmol) puro. A mistura foi aquecida a 210 °C por 20min, arrefecida, e particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O produto cru foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica Isco de 12g eluindo com hexano/EtOAc 3:2 para gerar um óleo amarelo (1,3 g, 98%).

Parte C. Preparo de 2-iodo-4-nitro-6-(perfluoretil)fenol.

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto da Parte B (1,3 g, 5,06 mmol) e N-iodosuccinimida (1,251 g, 5,56 mmol) em acetonitrila (16,85mL) para gerar uma solução amarela. A mistura foi agitada por 16 h, diluída com 100 mL de EtOAc e lavada 2x 50 mL com tiosulfato de sódio 10%, solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada a um sólido laranja. O semisólido foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica Isco de 40g eluindo com hexano EtOAc 3:1 para gerar um óleo laranja amarelado escuro (1,3 g, 67%).

Parte D. Preparo de 1-iodo-2-metóxi-5-nitro-3-(perfluoretil)benzeno.

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto da Parte C (1,04 g, 2,72 mmol), carbonato de potássio (0,563 g, 4,07 mmol) e sulfato de dimetila (0,411 g, 3,26 mmol) em acetona (20 mL) para gerar uma suspensão marrom. A mistura foi aquecida em refluxo suave por 16 h, arrefecida, diluída em EtOAc, lavada com água e solução salina. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para gerar um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em flash em um cartucho de sílica Isco de 40 g eluindo com hexano/EtOAc 9:1 (600 mg, 56%).

Parte E. Preparo de 3-iodo-4-metóxi-5-(perfluoretil)anilina.

Em um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado o produto da Parte D (0,6 g, 1,511 mmol), ferro 90,422 g, 7,56 mmol), e cloreto de amônio (0,121 g, 2,267 mmol) em uma mistura de solvente de EtOH (9 mL), THF (9 mL) e água (3 mL) para gerar uma suspensão marrom que foi aquecida a 95-100 °C por 2 h. A mistura reacional foi filtrada por uma tampa de celite e a celite foi rinsada repetidamente com EtOH. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água, solução salina, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrada para gerar um óleo (560 mL, 99%).

Parte F. Preparo de 1,5-diiodo-2-metóxi-3-(perfluoretil)benzeno.

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL sob nitrogênio foi adicionado o produto da Parte E (0,565 g, 1,539 mmol), nitrito de terbutila (0,293 mL, 2,463 mmol), iodeto de cobre (I) (0,293 g, 1,539 mmol), iodeto de sódio (0,231 g, 1,539 mmol) e iodo (0,195 g, 0,770 mmol) em DME (15,39 mL) gerar uma suspensão marrom. A mistura foi aquecida a 60 °C por 3 h, arrefecida e filtrada por Celite lavando a membrana de Celite com EtOAc. O filtrado de EtOAc foi tratado com tiosulfato de sódio 10%, solução salina, seco (Na_2SO_4), filtrado e

concentrada a um óleo escuro. O material bruto foi purificado por cromatografia em flash em um cartucho de sílica Isco de 40g eluindo com hexano/EtOAc 95:5 para gerar um óleo amarelo (360mg, 49%).

5 Parte G. Preparo de 1-(3-iodo-4-metóxi-5-(perfluoretil)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um tudo de microondas de 20 mL foi adicionado o produto da Parte F (0,36 g, 0,753 mmol), 1H-pirimidina-2,4-diona (0,101 g, 0,904 mmol), fosfato tribásico de potássio (0,336 g, 1,582 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,034 mg, 0,151 mmol) e iodeto de cobre (I) (0,014 g, 0,0752 mmol) em DMSO (7 mL). O tubo foi selado e mistura foi injetada com N₂ por 30 min, aquecida a 60 °C por 24 h, arrefecida e diluída em EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com HCl 1M, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica Isco de 40 g eluindo com hexano --> 1:1 hexano/EtOAc para gerar uma espuma amarela (100mg, 29%).

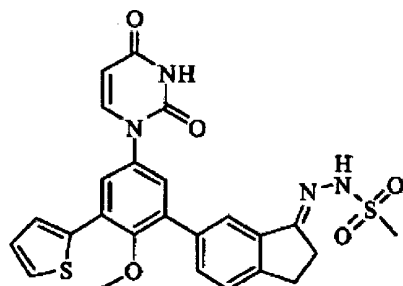
15 Parte H. Preparo de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(perfluoretil)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

Em um tudo de microondas de 5mL foram misturados o produto da Parte G (0,10 g, 0,216 mmol), Exemplo 4A, Parte B (0,075 g, 0,216 mmol), fosfato tribásico de potássio (0,096 g, 0,454 mmol) em tetraidrofurano-água 3:1 (5 mL) e desgaseificado por injeção de nitrogênio por 10 min. A mistura foi então tratada com PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1,898 mg, 6,49 μmol) e tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (0) (1,982 mg, 2,164 μmol) seguidos de desgaseificação por mais 5min. O frasco foi então selado e agitado a 50 °C por 16 h e particionado entre EtOAc e água. A camada de EtOAc foi lavada com HCl 0,1M, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. O orgânico foi seco com Na₂SO₄, agitado por 0,5h com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil para remoção de metais, filtrado e concentrado. O produto cru foi purificado por cromatografia em um cartucho de sílica Isco de 12g eluindo com CH₂Cl₂ --> 3% MeOH em CH₂Cl₂ para gerar uma espuma amarela clara (84mg, 99%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.10 (s, 3 H)

3.33 (s, 3 H) 5.70 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 2 H) 7.80 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=8.82, 2.94 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H). MS (ESI-) *m/z* 554 (M-H)⁺.

30 Exemplo 68. Preparo de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofeno-2-il)fenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-2.51).



Parte A. Preparo de 1-(3-bromo-4-metóxi-5-(1-oxo-2,3-diidro-1H-inden-5-il)fenil)-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto do Exemplo 48, Parte C (846 mg, 0,041 mmol), Exemplo 6, Parte A (516mg, 2,000 mmol), fosfato de potássio (892 mg, 4,20 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17,54 mg, 0,060 mmol) e tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (0) (18,31 mg, 0,020 mmol) em THF (12,0 mL) e água (4,0 mL). O tubo foi selado e a mistura foi injetada com nitrogênio por 5 min e agitada à temperatura ambiente por 72 h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gél funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado por celite e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 1 a 4% de metanol em CH₂Cl₂ para gerar um sólido (690mg, 81%).

Parte B. Preparo de (E)-N'-(5-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-fenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida.

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL foi adicionado o produto da Parte A (685 mg, 1,603 mmol) e metanosulfonidrazida (194 mg, 1,764 mmol) em MeOH (20 mL). A mistura foi aquecida a 40 °C e agitada por 24 h. A mistura foi arrefecida, filtrada e lavada com metanol para gerar um sólido (569 mg, 68%).

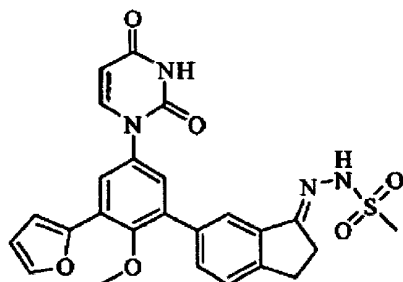
Parte C. Preparo de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofeno-2-il)fenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida.

Em um tubo de microondas de 5 mL foi adicionado o produto da Parte B (52 mg, 0,100 mmol), ácido tiofeno-2-ilborônico (12,81 mL, 0,100 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno paládio (3,26mg, 5,01µmol) e fosfato de potássio (42,5 mg, 0,200 mmol) em THF (3,0 mL) e água (1,0 mL). A mistura foi injetada com nitrogênio por 5min e aquecida a 50 °C C por 3 h. A mistura particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado com celite e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa pelo método AA para gerar um sólido branco (27 mg, 52%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

2.86 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.14 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 5.69 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=5.15, 3.68$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.63 (m, 3 H) 7.75 (m, 2 H) 7.86 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.91 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 9.96 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺.

Exemplo 69. Preparo de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-il)-3-(furano-2-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-2.55).



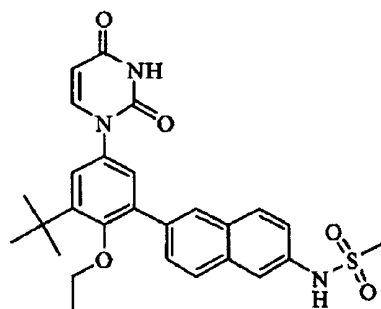
Em um tubo de microondas de 5mL foi adicionado o produto do Exemplo 68, Parte
 5 B (52mg, 0,100mmol), ácido tiofeno-2-ilborônico (11,20 mL, 0,100 mmol), dicloreto de 1,1'-
 bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (3,26 mg, 5,01 μ mol) e fosfato de potássio (42,5 mg,
 0,200 mmol) em THF (3,0 mL) e água (1,0 mL). A mistura foi injetada com nitrogênio por 5
 min e aquecida a 50 °C por 3 h. A mistura particionada com acetato de etila e HCl 1M. A
 camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com
 10 sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-
 mercaptopropil, filtrado com celite e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de
 fase reversa pelo método AA para gerar um sólido (24 mg, 47%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-

D6) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.14 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 5.68 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 6.69 (dd,
 $J=3.31, 1.84$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=3.31$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.62 (m, 2 H) 7.75 (d, $J=8.09$ Hz,
 1 H) 7.80 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.86 (m, 2 H) 9.97 (s, 1 H) 11.46 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺.

,3H)-diona.

Exemplo 70. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-
 15 il)-2-etoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto de IB-L0-2.23).



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-4-iodofenol.

A um frasco de 250 mL com fundo redondo foi adicionado 2-terc-butilfenol (3,76 g, 25 mmol) em MeOH (50,0 mL) para dar uma solução incolor. Hidróxido de sódio (1.200 g, 30,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada até que o hidróxido estar completamente dissolvido. A solução foi arrefecida até 0°C e tratada com iodeto de sódio (1,75 g, 11,6 mmol) seguida pela adição gota-a-gota de 10% de solução de hipoclorito de sódio (7,2 mL, 11,6 mmol). A adição de iodeto de sódio seguida pelo de hipoclorito de sódio foi repetida duas vezes e a mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos. A mistura foi tratada com 10% p/p de solução de tiosulfato de sódio, agitada por 30 minutos e tratada com HCl concentrado gota-a-gota para um pH constante de 1. A mistura foi extraída 3x com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com solução salina, secos (MgSO₄), filtrados e concentrados. O óleo bruto foi cromatografado em flash em um ISCO 80g de cartucho sílica eluindo com hexano → 4:1 hexano/EtOAc para dar um óleo amarelo (5,2g, 75%).

Parte B. Preparação de 2-bromo-6-terc-butil-4-iodofenol.

A um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado o produto da parte A (4,8 g, 17,38 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetilidatoína (2,61g, 9,13 mmol) em clorofórmio (87 mL) para dar uma solução laranja. A mistura reacional foi agitada por 2 h resultando em uma solução preta que foi lavada com água, solução salina, seca (Na₂SO₄) e concentrada. O óleo preto foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica ISCO 120 g eluindo com hexano para dar um sólido rosado (4,84 g, 78%).

Parte C. Preparação de 1-bromo-3-terc-butil-2-etóxi-5-iodobenzeno.

A um frasco de fundo redondo de 50mL foi adicionado o produto da parte B (888 mg, 2,5 mmol), iodeto de etila (409 mg, 2,63 mmol), e carbonato de potássio (415 mg, 3,00 mmol) em acetona (12 mL) para dar uma suspensão verde. A mistura foi aquecida em refluxo por 16 h, arrefecida e concentrada. O resíduo particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução salina, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada como um óleo vermelho. O óleo foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica ISCO 40 g eluindo com hexano para dar um óleo claro (820 mg, 86%).

Parte D. Preparação de 1-(3-bromo-5-terc-butil-4-etoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

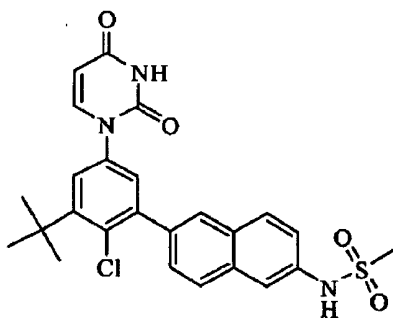
Em um tubo de microondas de 20 mL sob fluxo de nitrogênio foi adicionado o produto da parte C (0,4 g, 1,044 mmol), 1H-Pirimidina-2,4-diona (0,140 g, 1,253 mmol), e fosfato de potássio tribásico (0,465 g, 2,193 mmol) em DMSO (5 mL) para dar uma suspensão incolor. N-(2-cianofenil)picolinamida (0,047 g, 0,209 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada com nitrogênio por 10 minutos. Iodeto de cobre (I) (0,020 g, 0,104 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada uma vez novamente por 10 minutos, colocada sob nitrogênio e aquecida a 60°C por 18 h. A mistura foi arrefecida e dividida entre EtOAc e água ajustando o pH

para 1 com HCl. A camada aquosa foi extraída 2x com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, lavados com água, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), agitada com 3-mercaptopropil funcionalizado com sílica por 1 h, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em um cartucho de sílica ISCO 12 g eluindo com MeOH 2% em CH₂Cl₂ para dar um pó branco (266 mg, 69%).

Parte E. Preparação de N-(6-(terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-etoxifenil)naftaleno-2-yl)metanosulfonamida.

Em um tubo de microondas de 5 mL foi adicionado o produto da parte D (55,1 mg, 0,15 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (52,1 mg, 0,150 mmol), fosfato de potássio tribásico (63,7 mg, 0,300 mmol) e dicloreto de 1,1-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (4,89 mg, 7,50 μmol) em THF (3 mL) água (1 mL). A mistura foi agitada por 10 minutos com nitrogênio, aquecida e selada a 50°C por 4 h, arrefecida e diluída em EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com HCl 1M, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, seca (Na₂SO₄) e tratada simultaneamente com mercaptopropil sílica gel, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica ISCO 12g eluindo com MeOH 2% em CH₂Cl₂ para dar um sólido, (16 mg, 21%) p.f. 196-202°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.00 (t, J=6.99Hz, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 3.09 (s, 3 H) 3.43 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 5.64 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.74 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.41 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 506 (M-H)⁺.

Exemplo 71. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftaleno-2-yl)metanosulfonamida (composto de IB-L0-2.14).



10 Parte A. Preparação de 2-bromo-6-terc-butil-4-iodoanilina.

15 A um frasco de 50 mL com fundo redondo foi adicionado 2-bromo-6-terc-butilanilina [preparado pelo método de Onitsuka, et.al. Organometallics, 25(5), 2006, pp 1270-1278] (1,18 g, 5,17 mmol) e bicarbonato de sódio (0,782 g, 9,31 mmol) em água (5 mL). A mistura foi arrefecida em um banho de gelo e iodo (1,444 g, 5,69 mmol) foi adicionado em várias porções. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 16 h. A mistura foi tratada com tiosulfato de sódio aquoso, extraído pelo acetato de etilaa, seco com sulfato de sódio, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 5% de ace-

tato de etilaa em hexano para dar um óleo (1,2 g, 65%).

Parte B. Preparação de 1-bromo-3-terc-butil-2-cloro-5-iodobenzeno.

Para uma mistura de nitrato de terc-butil (0,198 mL, 1,5 mmol) e cloreto de cobre (II) (161 mg, 1,2 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado ao produto da Parte A (354 mg, 1,0 mmol) como uma solução em acetonitrila (5 mL). A mistura foi aquecida a 60°C por 30 minutos, arrefecida, particionada com acetato de etilaa e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfeto de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 5% de acetato de etilaa em hexano para dar o produto (300 mg, 81%).

Parte C. Preparação de 1-(3-bromo-5-terc-butil-4-clorofenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

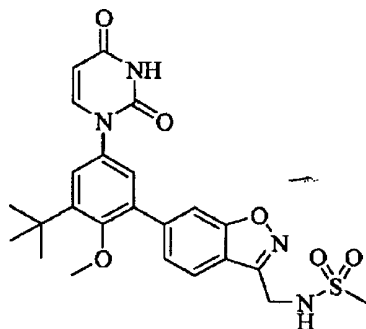
Em um tubo de microondas de 20 mL foi adicionado o produto da Parte B (300 mg, 0,803 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (99 mg, 0,884 mmol), N-(2-cianofenil)picolinâmida (35,9 mg, 0,161 mmol), iodeto de cobre (I) (15,30 mg, 0,080 mmol), N-(2-cianofenil) e fosfato de potássio (358 mg, 1,687 mmol) em DMSO (5 mL). A mistura foi selada, purificada com nitrogênio e aquecida a 60°C por 4 h. A mistura foi particionada com acetato de etilaa e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com 3-mercaptopropil de sílica gel funcionalizada, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 10% a 40% de acetato de etilaa em hexano para dar um sólido (175 mg, 61%).

Parte D. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)fenil)naftaleno-2-il)metanosulfonamida.

Em um tubo microondas de 5 mL foi adicionado o produto da Parte C (35,8 mg, 0,10 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (38,2 mg, 0,110 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfito)ferroceno paládio (3,26 mg, 5,00 µmol) e fosfato de potássio (42,5 mg, 0,200 mmol) em THF/água (3 mL: 1 mL). A mistura foi agitada com nitrogênio por 5 minutos e aquecida a 60°C por 2 h. A mistura particionada entre acetato de etilaa e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com 3-meraptopropil funcionalizado com sílica gel, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 1:1 acetato de etilaa/hexano para dar um sólido que foi triturado com 1% de metanol em CH₂Cl₂ para dar um sólido branco (29 mg, 55%), ponto de fusão: >280°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,53 (s, 9H) 3,08 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.52 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.91 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.46 (s, 1 H). MS (ESI-) *m/z* 496 (M-H)⁺.

Exemplo 72. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-

1(2H-il)-2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,45).



Parte A. Preparação de N-((6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)metil)-N-(4-metoxibenzil)-metanosulfonamida.

5 A uma solução em refluxo de 6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol (1,0 g, 4,72 mmol) em CCl_4 (25 mL) foi adicionada 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,923 g, 5,19 mmol) e peroxi-anidrido benzóico (0,114 g, 0,472 mmol). A mistura foi deixada em refluxo por 6 h, e então arrefecida para a temperatura ambiente, filtrada por celite, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando CH_2Cl_2 como eluente para dar dibrometo como um sólido (0,84 g, 43%). Para uma solução de dibrometo (0,20 g, 0,687 mmol) e N-(4-metoxibenzil)metanosulfonamida (0,148 g, 0,687 mmol) em EtOH (3 mL) foi adicionado 1N aq. NaOH (0,772 mL, 0,722 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 80°C por 90 minutos. A mistura particionada entre aq. HCl 0,1N (10 mL) e EtOAc (2 x 10 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentra-
10 das a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando 2:3 EtOAc:hexanos como eluente para dar o título composto como um óleo (65 mg, 22%).

Parte B. Preparação de N-(4-metoxibenzil)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanosulfonamida.

20 Uma solução do produto da Parte A (56 mg, 0,132 mmol), bis(pinacolato)diboro (37 mg, 0,145 mmol), e acetato de potássio (39 mg, 0,395 mmol) em 1,4-dioxano (1,3 mL) foi desgaseificada pelo borbulhamento com gás N_2 por 15 minutos. Complexo dicloreto de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) diclorometano (3 mg, 0,004 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 80°C por 16 h, filtrada e concentrada a vácuo. O produto
25 bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 1:2 EtOAc:hexanos como o eluente para dar o composto título como um óleo incolor (49 mg, 79%).

Parte C. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)-N-(4-metoxibenzil)metanosulfonamida.

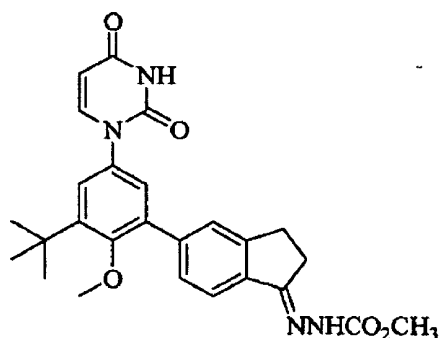
A mistura do produto do Exemplo C (31,8 mg, 0,079 mmol), o produto da Parte B
30 (45 mg, 0,095 mmol) em EtOH (0,5 mL) Na_2CO_3 aq. 1 M (0,095 mL, 0,095 mmol) foi desga-

seificada pelo borbulhamento com gás N₂ por 10 minutos. complexo dicloreto de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) diclorometano (2 mg, 2,4 μmol) foi adicionado, e des-gaseificação com N₂ foi continuado por 5 minutos. A mistura reacional foi selada e aque-cida a 100°C em um reator de microondas por 1 h. A mistura foi concentrada a vácuo, e o
 5 produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 1:9 Me-OH:CHCl₃ como o eluente. O título composto foi obtido como um sólido marrom claro (41 mg, 83%).

Parte D. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanosulfonamida.

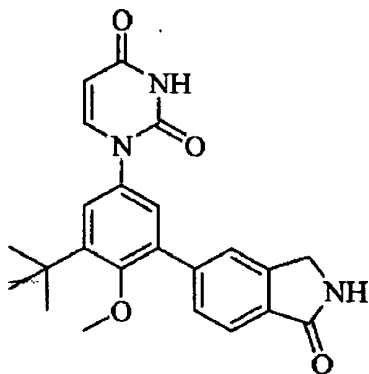
10 Uma solução do produto da Parte C (39 mg, 0,063 mmol) em TFA (0,5 mL) foi agi-tada a 40°C por 6 h. TFA foi removido a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 4% MeOH em CHCl₃ como o eluente para dar o composto título (13 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H) 7,74 – 7,82 (m, 2 H) 7,57 (dd, J=8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 5,82 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 5,25 – 5,33 (m, 1 H) 4,70 (d, J=6,25 Hz, 2 H)
 15 3,29 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H).

Exemplo 73. Preparação de 2-(5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)hidrazinacarboxilato de metila (com-
 posto por IB-L0-2.24).



A uma solução do produto do Exemplo 6, Parte B (0,05 g, 0,124 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado carbazato de metila (17 mg, 0,185 mmol). A mistura foi agitada a 60°C por 16 h, e então concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 5% MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (44 mg, 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H) 5.64 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.06 - 3.16 (m, 2 H) 2.78 - 2.88 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H).

20 Exemplo 74. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(1-oxoisoindolina-5-il)fenil)-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,30).



Parte A. Preparação de 5-bromo-2-(2,4-dimetoxibenzil)isoindolin-1-ona.

A uma solução de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metila (1,0 g, 3,25 mmol) e (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,65 g, 3,90 mmol) em THF (16 mL) foi adicionada trietilamina (0,91 mL, 6,5 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. O sólido resultante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 1:4 EtOAc:hexanos como o eluente para dar o composto título como um sólido incolor (0,52 g, 44%).

Parte B. Preparação de 2-(2,4-dimetoxibenzil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona.

O produto da Parte A (100 mg, 0,276 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título como um óleo (107 mg, 95%).

Parte C. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-(2-(2,4-dimetoxibenzil)-1-oxoisoindolina-5-il)-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

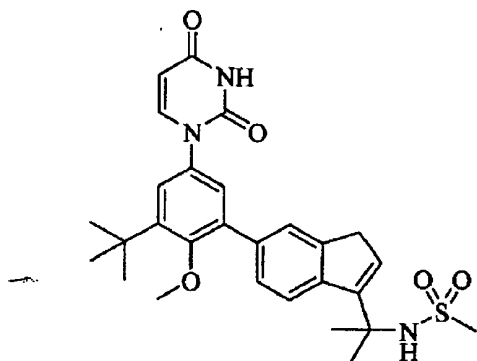
O produto da Parte C (44 mg, 0,111 mmol) foi sujeito às condições descritas no Exemplo 72, Parte C para dar o composto título (50 mg, 81%).

Parte D. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Uma solução do produto da Parte C (48 mg, 0,086 mmol) em CH_2Cl_2 (0,3 mL) e TFA (0,6 mL, 7,79 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 16 h, e então concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 5% MeOH em CHCl_3 como o eluente para dar o composto título como um sólido incolor (22 mg, 63%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (d, $J=1.84$ Hz,

1 H) 8.61 (s, 1 H) 7.72 - 7.83 (m, 3 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 5.65 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 75. Preparação de N-(2-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2,41).



Parte A. Preparação de 6-bromo-1H-indeno-3-carbonitrila.

Para uma solução de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (1 g, 4,74 mmol) em anidro THF (15 mL) a -10°C foi adicionada diisopropilamina de lítio 2M em THF (0,242 mL, 0,483 mmol) gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada a -10°C por 15 minutos antes que
 5 dietilcianofosfonato (0,791 mL, 5,21 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Seguindo a adição, a mistura foi deixada para aquecer em temperatura ambiente, e foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi arrefecida a -78°C e eterato de borontrifluoreto de dietila (1,196 mL, 9,52 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Seguindo a adição, a mistura foi arrefecida a -78°C por 1 h e foi então permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada a
 10 esta temperatura por 16 h. A mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo foi particionado entre EtOAc (50 mL) e H_2O (2 x 50 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 9:1 EtOAc:hexanos como o eluente. O composto título foi obtido como um sólido bege (0,72 g, 69%).

15 Parte B. Preparação de N-(2-(6-bromo-1H-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida.

Cloreto de cério (III) anidro (0,224 g, 0,909 mmol) foi seco em chama sob vácuo e colocado sob N_2 seco. THF anidro (1,5 mL) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada sob N_2 a 45°C por 48 h. A mistura foi arrefecida a temperatura ambiente, e o produto da Parte A (0,1g, 0,454 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi arrefecida para -78°C , e uma
 20 solução 1,5M de complexo de brometo de metil-lítio lítio (0,757 mL, 1,136 mmol) em Et_2O foi adicionado gota-a-gota por 15 minutos. Seguindo a adição, a mistura foi deixada para aquecer a -20°C e foi agitada por 24 h. aq. NH_4OH concentrado (0,3 mL) foi adicionado gota-a-gota, e a mistura foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente, foi agitada por 30
 25 minutos, e foi então filtrada e lavada com THF (2 x 5 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 5% em CH_2Cl_2 como o eluente para dar um sólido (23 mg, 20%). Para uma solução deste sólido (23 mg, 0,091 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado cloreto de metanesulfonila (0,011 mL, 0,137 mmol). A mistura foi arrefecida a 0°C e diisopropilamina (0,024 mL,

0,137 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos, e foi então particionada entre 0,1 N de HCl aq. (2 mL) e CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). As camadas orgânica combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto título (17 mg, 56%).

Parte C. Preparação de N-(2-(6-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida.

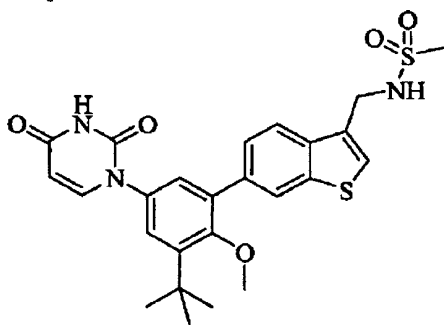
O produto da Parte C (50 mg, 0,151 mmol) foi sujeito a condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título como um sólido incolor (37 mg, 65%).

Parte D. Preparação de N-(2-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte C (35 mg, 0,093 mmol) foi sujeito a condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C para dar o composto título como um sólido incolor (41 mg, 84%). ¹H RMN (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=1.50 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 5.63 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 3.43 (s, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 76. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L02,11).



Parte A. Preparação de 6-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etila.

Uma solução de tioglicolato de etila (0,65 g, 5,42 mmol), 4-bromo-2-fluorbenzaldeído (1,0 g, 4,93 mmol) e trietilamina (1,25 mL, 12,3 mmol) em DMSO (5 mL), foi aquecido a 75°C por 2 h. A mistura foi particionada entre H₂O (50 mL) e CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. O agente secante foi filtrado, e o solvente foi removido a vácuo para dar o composto título como um óleo (1,29 g, 92%).

Parte B. Preparação de ácido 6-bromobenzo[b]tiofene-2-carboxílico.

A uma solução do produto da Parte A (1,21 g, 4,24 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada uma solução de LiOH (0,30 g, 12,73 mmol) em H₂O (4 mL) e a mistura resultante foi

agitada a 40°C por 2 h. A mistura foi particionada entre H₂O (50 mL) e CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). A camada aquosa foi ajustada para pH = 2 usando HCl 1N, e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo para dar o composto título como um óleo (1,04 g, 95%).

5 Parte C. Preparação de 6-bromobenzo[b]tiofeno.

O produto da Parte B (0,70 g, 2,73 mmol) e DBU (1,35 mL, 8,94 mmol) foram combinados em DMA (6 mL) em um tubo selado e aquecido a 200°C em um reator microondas por 70 minutos. A solução escura resultante foi diluída com HCl 1 M (20 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). AS camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ filtradas e concentradas a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título como um óleo (0,484 g, 83%).

10 Parte D. Preparação de 6-bromo-3-(clorometil)benzo[b]tiofeno.

A uma solução do produto da Parte C (0,484 g, 2,27 mmol) em benzeno (0,20 mL) foi adicionada solução de formaldeído aq. 37% (1 mL) e concentrada HCl (1 mL). A mistura resultante foi aquecida a 70°C por 1 h, enquanto gás HCl foi borbulhado através da mistura. A mistura foi particionada entre H₂O (20 mL) e CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido ceroso (0,49 g, 82%).

20 Parte E. Preparação de N-((6-bromobenzo[b]tiofeno-3-il)metil)-N-(2,4-dimetoxibenzil)metanosulfonamida.

A uma solução do produto da Parte D (275 mg, 1,05 mmol) e N-(2,4-dimetoxibenzil)-metanosulfonamida (284 mg, 1,15 mmol) em DMA (6 mL) foi adicionado K₂CO₃ (160 mg, 1,15 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi particionada entre H₂O (20 mL) e Et₂O (2 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 2% EtOAc em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título como um sólido ceroso (316 mg, 64%).

30 Parte F. Preparação de N-(2,4-dimetoxibenzil)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

O produto da Parte E (300 mg, 0,64 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título como um sólido ceroso (248 mg, 75%).

35 Parte G. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofeno-3-il)metil)-N-(2,4-dimetoxibenzil)metanosulfonamida.

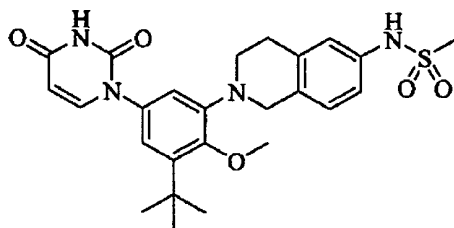
O produto da Parte F (214 mg, 0,414 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C para dar o composto título como um sólido amarelo claro (238 mg,

87%).

Parte H. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofeno-3-il)metil)metanosulfonamida.

A uma solução do produto da Parte G (230 mg, 0,34 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (0,5 mL), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e extraída com NaHCO_3 aq. saturado (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à vacuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 3% MeOH em CH_2Cl_2 para dar o composto título como um sólido creme (149 mg, 84%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 5.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 4.44 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 1.42 (s, 9 H).

Exemplo 77. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,19).



Parte A. Preparação de 1-(3-amino-5-terc-butil-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Para uma solução do produto do Exemplo 7, Parte F (170 mg, 0,534 mmol) e trietilamina (223 μL , 1,6 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado difenilfosforilazida (173 μL , 0,80 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 h, e foi então agitada a 45°C por 1 h. Água (280 μL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada a 50°C por 1 h, e então agitada em temperatura ambiente por 16 h. A solução foi diluída com H_2O (10 mL), e o sólido resultante foi filtrado. O sólido foi suspenso em HCl aq. 1M e filtrado para dar o produto amino como o sal HCl. Este sal foi suspenso em NaHCO_3 aq. (20 mL) e extraído com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para dar o composto título como um sólido incolor (55 mg, 36%).

Parte B. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(6-nitro-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ilfenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Uma solução do produto da Parte A (100 mg, 0,28 mmol) e metanesulfonato de 2-(2-(metilsulfonilóxi)-etil)-4-nitrobenzila (196 mg, 0,68 mmol) estavam em DMA anidro (4 mL)

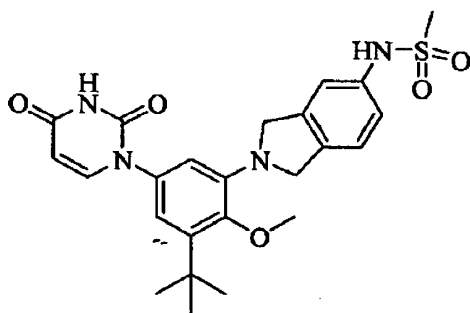
foi agitado a 80°C por 18 h. A mistura arrefecida foi particionada entre H₂O (20 mL) e EtO-Ac (2 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi suspenso em CH₂Cl₂ e filtrado para remover o material de partida anilina não reagido. O filtrado foi concentrado a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com MeOH 1% em CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido amarelo claro (39,3 mg, 31%).

Parte C. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-6-il)metanosulfonamida.

Para uma solução do produto da Parte B (35 mg, 0,078 mmol) em THF (0,5 mL), MeOH (0,5 mL) e H₂O (0,25 mL) foi adicionada Fe em pó (17,4 mg, 0,41 mmol) e NH₄Cl (6,2 mg, 0,12 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 70°C por 1 h. A mistura quente foi filtrada através de celite e lavado com THF e MeOH. O filtrado foi concentrado e seco a vácuo para dar um sólido. A uma solução do sólido (32 mg, 0,076 mmol) e pirimidina (26 µL, 0,32 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) foi adicionado cloreto de metanesulfonila (7,7 µL, 0,099 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h e então concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 5% MeOH em CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido amarelo claro (7 mg, 19%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ 7.71 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 3 H) 6.98 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 4.18 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.03 (t, J=4.23 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 78. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)isoindolin-5-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,79).



Parte A. Preparação de (4-nitro-1,2-fenileno)bis(metileno)dimetanosulfonato).

A uma solução de ácido 4-nitroftálico (500 mg, 2,37 mmol) em THF (24 mL) em temperatura ambiente foi adicionada um solução 1M de complexo BH₃·THF (9,95 mL, 9,95 mmol) gota-a-gota. Esta solução foi agitada a 65°C por 1 h, e então deixada arrefecer para temperatura ambiente. À a mistura foi adicionada MeOH (1mL), e a mistura foi agitada por 30 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo foi particionado entre HCl aq. 1 M (20 mL) e EtOAc (2 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e conçentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em

sílica gel eluindo com 3% MeOH em CH₂Cl₂ para dar um óleo (253 mg, 58%). A uma solução do óleo (250 mg, 2,37 mmol) e trietilamina (438 µL, 3,14 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (30 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de metanosulfonila (234 µL, 3,0 mmol) gota-a-gota. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 18 h, e foi particionada entre HCl aq. 1 M (20 mL) e CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com CH₂Cl₂ para dar o composto título (150 mg, 32%).

Parte B Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(5-nitroisindolin-2-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

A uma solução do produto da Parte A (110 mg, 0,324 mmol) e o produto do Exemplo 77, parte A (113 mg, 0,389 mmol) em 1,4-dioxano anidro (4 mL) foi adicionada bicarbonato de sódio (60 mg, 0,71 mmol) e diisopropiletilamina (142 µL, 0,81 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 95°C por 16 h. A mistura foi particionada entre HCl aq. 0,5 M (10 mL) e CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 1% MeOH em CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido amarelo claro (110 mg, 78%).

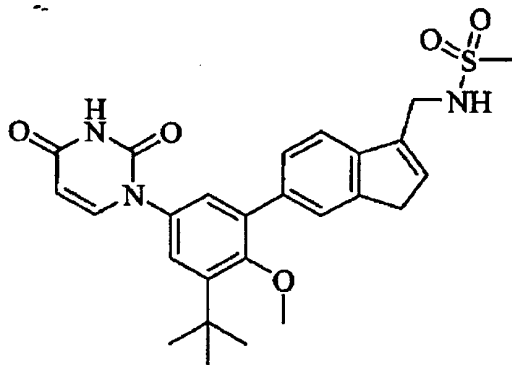
Parte C. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)isindolin-5-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte B (100 mg, 0,25 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 77, Parte C para dar o composto título como um sólido creme (53mg, 45%).

¹HRMN (300MHz,

DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1 H) 9.70 (s, 1 H) 7.71 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 79. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,13).



Parte A. Preparação de 5-bromo-1-(trimetilsililóxi)-2,3-diidro-1H-indeno-1-carbonitrila.

A uma solução de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (10,0 g, 47,4 mmol) e N-óxido de N-metil-morfolina (1,67 g, 14,21 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) foi adicionado trimetilsililciani-
do (7,05 g, 71,1 mmol), e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 72 h,
e então concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna
5 em sílica gel usando 5% EtOAc em hexanos como o eluente para dar o composto título co-
mo um líquido incolor (12,65 g, 86%).

Parte B. Preparação de 1-(aminometil)-5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ol.

Para uma solução do produto da Parte A (18,44 g, 59,4 mmol) em Et_2O anidro (250
mL) sobre gás N_2 a 0°C foi adicionada uma solução 1M de LiAlH_4 em Et_2O (62,4 mL, 62,4
10 mmol) gota-a-gota por 1 h. Seguindo a adição, a mistura foi deixada para aquecer para t.a. e
foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi arrefecida em um banho de gelo
enquanto H_2O (4,3 mL) foi adicionada gota-a-gota, seguida pela adição de NH_4OH 15% aq.
(4,3 mL), e então H_2O (13 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minu-
tos, e então filtrada através da celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vá-
cuo, e o resíduo foi suspenso em Et_2O (40 mL) para dar um precipitado que foi filtrado e se-
15 co para dar o composto título como um sólido inolor (10,0 g, 70%).

Parte C. Preparação do sal cloridrato de (6-bromo-1H-inden-3-il)metanamina.

A uma solução do produto da Parte B (10,0 g, 41,3 mmol) em MeOH (100 mL) foi
adicionada HCl aq. 6 N (125 mL) e a mistura foi agitada a 70°C por 3h e então deixada res-
20 friar para temperatura ambiente. MeOH foi removido a vácuo para dar um precipitado que foi
coletado pela filtração, lavado com H_2O , e seco a vácuo para prover o composto título como
um sólido incolor (9,89 g, 92%).

Parte D. Preparação de N-((6-bromo-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

A uma suspensão do produto da Parte C (6,46 g, 24,8 mmol) em CH_2Cl_2 anidro
25 (260 mL) foi adicionada cloreto de metanosulfonila (3,86 mL, 49,6 mmol) e diisopropiletila-
mina (13,0 mL, 74,4 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por
10 h. A solução foi lavada com HCl aq. 1 N (2 x 300 mL), e a camada orgânica foi seca so-
bre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi suspenso em Et_2O (100 mL) para
dar um precipitado que foi coletado pela filtração e seco para dar o composto título como um
30 sólido incolor (6,25 g, 83%).

Parte E. Preparação de N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-inden-
3-il)metil)metanosulfonamida.

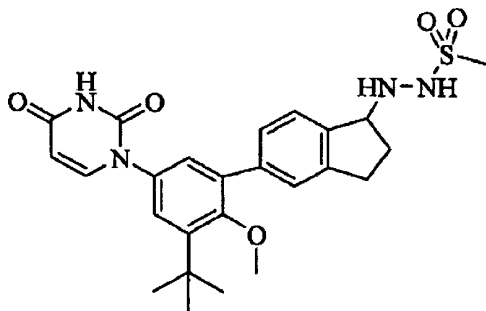
Uma solução do produto da Parte D (2,0 g, 6,62 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,85
g, 7,28 mmol), acetato de potássio (1,95 g, 19,86 mmol) e complexo dicloreto de 1,1'-
35 bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) diclorometano (0,27 g, 0,331 mmol) em 1,4-dioxano
anidro (80 mL) sobre N_2 foi agitada a 95°C por 8 h. A mistura arrefecida foi filtrada através
da celite, lavada com EtOAc (2 x 20 mL) e então concentrada a vácuo. O produto bruto foi

purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 1:2 EtOAc:hexanos como o eluente para dar o composto título como um óleo incolor (2,02 g, 87%).

Parte F. Preparação de N'-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

5 A mistura do produto da Parte E (3,14 g, 8,99 mmol), o produto do Exemplo C (3,78 g, 9,44 mmol), fosfato de tripotássio (3,82, 17,98 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-fenil-adamantano (Cytec [97739-46-3] (105 mg, 0,36 mmol), e tris(dibenzilidinoacetona)-dipaládio (0) (165 mg, 0,18 mmol) foi colocado sobre gás N₂. A uma mistura foi adicionada, através de cânula, uma mistura de THF (45 mL) e H₂O (15 mL)
10 que tem sido desgaseificada pelo borbulhamento de gás Ar por 10 minutos. A mistura resultante foi ainda desgaseificada pelo borbulhamento com Ar por um adicional de 15 minutos. A mistura foi agitada a 50°C por 1,5 h enquanto Ar foi continuamente borbulhada através da solução. Tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio (0) (55 mg, 0,6 mmol) adicional em THF (2 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 50°C por 1 h. A mistura foi deixada arrefecer a t.a., e
15 foi particionada entre CH₂Cl₂ (300 mL) e HCl aq. 1N (150 mL). Para a camada orgânica laranja foi adicionada sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil- (10 g, Aldrich) e MgSO₄, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 16 h, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 3:1 EtOAc:hexanos como o eluente para dar o composto título como um sólido incolor (2,7 g, 61%).
20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s,1H), 7.78 (d, J=7.4Hz,1H), 7.66 (s,1H), 7.60 (d,J=7.7Hz,1H), 7.50 (m,2H), 7.25 (m,2H), 6.56 (m,1H), 5.64 (dd, J=2.2,7.7Hz,1H), 4.18 (d, J=5.1Hz,2H), 3.46 (s,2H), 3.25 (s,3H), 2.96 (s,3H), 1.41 (s,9H).

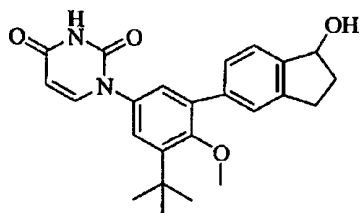
Exemplo 80. Preparação de N'-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metanesulfonohidrazida (composto por IB-L0-2,31).



25 A uma solução do produto do Exemplo 6, Parte C (100 mg, 0,201 mmol) foi em THF (2 mL) e MeOH (2 mL) adicionada gotas de HCl 10% em MeOH, seguida pelo cianoboridreto de sódio (19 mg, 0,302 mmol). A mistura foi ajustada para o pH 4 com a adição de HCl 10% em MeOH, e foi então agitada a temperatura por 1 h. A mistura resultante foi particionada entre bicarbonato de sódio aq. saturado (5 mL) e CH₂Cl₂ (20 mL), e a camada orgâ-

nica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 3% em CH_2Cl_2 como o eluente para prover o composto título como um sólido incolor (58 mg, 58%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39(s,1H), 8.18(d,J=3.7Hz,1H), 7.77(d,J=7.7Hz,1H), 7.51(d,J=8.1Hz,1H), 7.38(m,2H), 7.27(d,J=2.6Hz,1H), 7.21(d,J=2.9Hz,1H), 5.63(d,J=7.7Hz,1H), 5.25(m,1H), 4.39(m,1H), 3.27(s,3H), 2.98(m,1H), 2.83(s,3H), 2.78(m,1H), 2.22(m,1H), 2.07(m,1H), 1.40(s,9H).

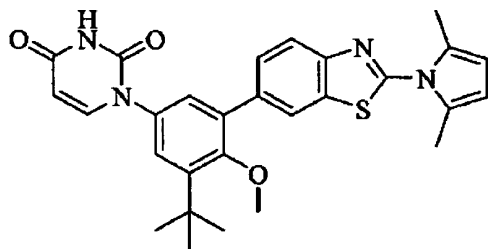
Exemplo 81. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-(1-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,36).



Para uma solução do produto do Exemplo 6, Parte B (150 mg, 0,371 mmol) em MeOH (3 mL) e CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (28 mg, 0,742 mmol), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi particionada entre HCl aq. 1N (10 mL) e CH_2Cl_2 (20 mL), e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 5% MeOH em CH_2Cl_2 como o eluente para prover o composto título como um sólido incolor (90 mg, 60%). ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ 11.39(s,1H), 7.44(d,

J= 4.0Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.21 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

Exemplo 82. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,47)



15 Parte A. Preparação de 6-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzo[d]tiazol.

A uma solução 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (5,75 g, 25,1 mmol), hexano-2,5-diona (2,95 mL, 25,1 mmol) e PPTS (0,95 g, 3,76 mmol) em benzeno (100 mL) foi deixada em refluxo por 16 h enquanto água foi removida com um dispositivo Dean-Stark. A mistura arrefecida foi colocada em EtOAc (100 mL) e extraída com NaHCO_3 aq. saturada (2 x 100 mL) e solução salina. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a

vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 9:1 EtOAc:hexano como o eluente para dar o composto título como um óleo laranja (6,46 g, 84%).

5 Parte B. Preparação de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol.

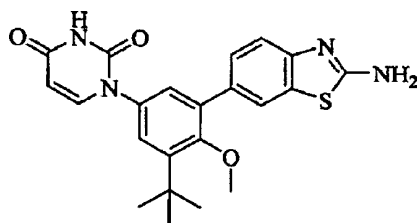
Uma mistura do produto da Parte A (3,24 g, 10,54 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,01 g, 15,81 mmol), dicloreto de bis(di-terc-butil(hidróxi)fosfino)paládio (II) (0,264 g, 0,527 mmol), e acetato de potássio (3,10 g, 31,6 mmol) em tolueno anidro (25 mL) foi desgaseificado pelo borbulhamento de gás N₂ por 15 minutos, e então aquecido em refluxo sob N₂ por
10 72 h. A mistura arrefecida foi filtrada através da celite e lavada com EtOAc, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 9:1 EtOAc:hexano como o eluente para dar o composto título (2,77 g, 74%).

Parte C. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

15 O produto da Parte B (405 mg, 1,14 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C para dar o composto título (430 mg, 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.43

(d, J=2.21 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.35 (q, J=2.57 Hz, 2 H) 5.97 (s, 2 H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 1.43 (s, 9 H).

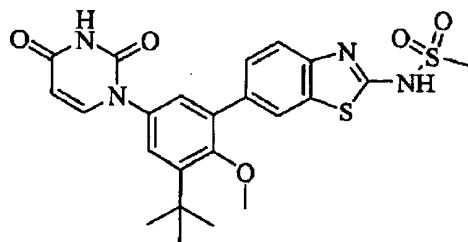
Exemplo 83. Preparação de 1-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-5-terc-butil-4-metóxi-fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,27).



20 À uma solução do produto do Exemplo 82 (4,0 g, 8,0 mmol) em ácido trifluoroacético (50 mL) foi adicionada umas poucas gotas de H₂O, e a mistura resultante foi agitada a 80°C por 2,5 h, e então concentrada a vácuo. A solução do resíduo em MeOH foi neutralizada usando NH₄OH conc., concentrada a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 9:1 CH₂Cl₂:MeOH como o eluente para dar o compos-
25 to título (3,3 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

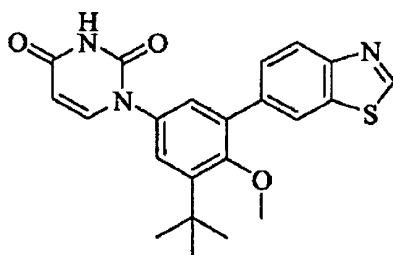
δ 11.40 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 5.60 - 5.69 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H).

Exemplo 84. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,28).



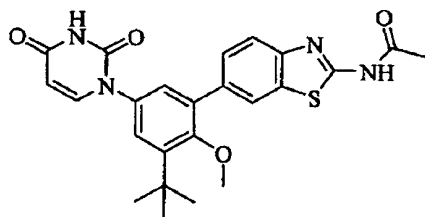
A uma solução do produto do Exemplo 83 (0,35 g, 0,83 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (50 mL) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (19 μL , 2,49 mmol) e piridina (1,34 mL, 16,6 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 16 h e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase-reversa C-18 usando um gradiente acetonitrila: H_2O (0,1% TFA) para dar o composto título (19 mg, 4%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1 H) 11.41 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.57 (dd, 1 H) 7.42 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 5.64 (dd, $J=8.09$, 2.21 Hz, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H).

Exemplo 85. Preparação de 1-(3-(benzo[d]thiazol-6-yl)-5-tert-butyl-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,33).



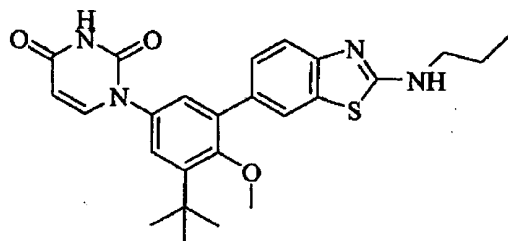
A uma solução do produto do Exemplo 83 (30 mg, 0,071 mmol) em 1,4-dioxano anidro (3 mL) sobre N_2 foi adicionado nitrato de isoamila (19 μL , 0,142 mmol). A mistura resultante foi agitada em refluxo por 1 h, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado em HPLC de fase-reversa C-18 usando um gradiente de acetonitrila: H_2O (0,1% TFA) para dar o composto título (14 mg, 48%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H) 8.34 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.73 (dd, $J=8.46$, 1.84 Hz, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 5.65 (dd, $J=7.91$, 2.39 Hz, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 1.42 (s, 9 H).

Exemplo 86. Preparação de N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamida (composto por IB-L0-2,49).



Uma mistura do produto do Exemplo 83 (30 mg, 0,071 mmol) e anidrido acético (3 mL) foi agitado a 100°C por 2 h, e então deixada arrefecer para temperatura ambiente. O sólido resultante foi coletado pela filtração, lavado com H₂O, e seco para dar o título composto como um sólido creme (29 mg, 88%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1 H) 11.41 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.31 (q, J=2.70 Hz, 2 H) 5.64 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 87. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(2-(propilamina)benzo[d]tiazol-6-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,46).



Parte A. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-(2-clorobenzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5 A uma mistura do produto do Exemplo 83 (50 mg, 0,118 mmol) e cloreto de cobre (II) (24 mg, 0,178 mmol) em acetonitrila (3 mL) a 0°C foi adicionado nitrato de terc-butila (21 µL, 0,178 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 1 h, e então aquecida para 65°C e agitada por 2 h. A mistura foi concentrada a vácuo e purificada pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 5% MeOH em CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido creme
10 (43 mg, 82%).

Parte B. Preparação de 1-(3-terc-butil-metóxi-5-(2-(propilamino)benzo[d]tiazol-6-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Uma mistura do produto da Parte A (50 mg, 0,11 mmol), 1-aminopropano (9 µL, 0,11 mmol), a K₂CO₃ (15,6 mg, 0,11 mmol) em DMF anidro (5 mL) foi agitada a 100°C por
15 24 h. A mistura foi concentrada a vácuo e purificada pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 2% MeOH em EtOAc como o eluente para dar o composto título como um sólido creme (21 mg, 40%). ¹H RMN (300MHz,

DMSO-d₆) δ 11.39 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=9.01 Hz, 1 H) 7.37 - 7.41 (m, 1 H) 7.25 (s, 2 H) 5.63 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 0.94 (t, J=7.35 Hz, 3 H).

Exemplo 88. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(3-metilbenzofuran-6-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,42).

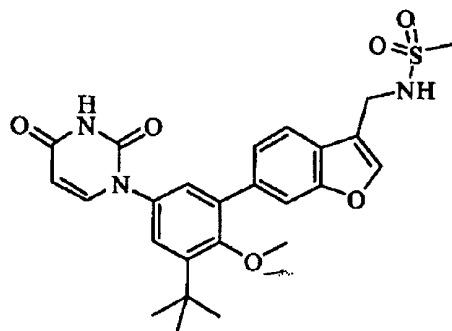
dioxaborolano.

Em um tubo de microondas, uma mistura do produto da Parte C (303 mg, 1,44 mmol), bis(pinacolato)diboro (401 mg, 1,58 mmol) e acetato de potássio (423 mg, 4,31 mmol) em dioxano anidro (5 mL) foi desgaseificada por agitação de nitrogênio por 15 minutos. A mistura foi tratada com complexo cloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) diclorometano (24 mg, 0,029 mmol) seguido por desgaseificação por outros 5 minutos. O tubo de microondas foi selado e a mistura foi aquecida a 90°C por 18 h. A mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilaa e extraída com água e solução de cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e agitada com (3-mercaptopropil) sílica gel por 1 h. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para fornecer um semi-sólido marrom, o qual foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo 8-40% de acetato de etilaa em hexano. Estes procedimentos forneceram o composto título como óleo incolor, que vagarosamente solidificará em repouso (307 mg, 83).

Parte E. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(3-metilbenzofuran-6-il)fenil)pirimidina 2,4(1H,3H)-diona.

Em um tubo de microondas, uma solução do produto da Parte D (307 mg, 1,19 mmol), o produto do Exemplo C (414 mg, 1,03 mmol) 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-fenil-adamantano (Cytec[97739-3]) (15 mg, 0,052 mmol), e fosfato de potássio tribásico (439 mg, 2,07 mmol) em 3:1 tetraidrofurano-água (8 mL) foi desgaseificado por borrioção de nitrogênio por 20 min. A mistura foi tratada com tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (0) (12 mg, 0,012 mmol) seguido por desgaseificação por outros 10 minutos. Durante este período, a solução tornou de uma cor inicialmente marrom escuro para uma cor marrom esverdeada. O tubo de microondas foi selado e a solução aquecida a 50°C por 56 h. A solução foi arrefecida e diluída com acetato de etilaa e acidificada com solução de ácido cítrico 1M. A camada orgânica foi extraída com solução de cloreto de sódio saturada, seca (Na₂SO₄), e então agitada com (3-mercaptopropil) sílica gel por 1 h. Depois da filtração e concentração a vácuo, o resíduo obtido foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 4-20% de acetona em diclorometano, seguida por uma segunda cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 20-100% de acetato de etilaa em hexanos. Estes procedimentos forneceram o composto título como um sólido incolor (355 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.40 (d, *J*=1.84 Hz, 1 H) 7.74 - 7.92 (m, 2 H) 7.58 - 7.76 (m, 2 H) 7.46 (dd, *J*=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 7.30 (q, *J*=2.82 Hz, 2 H) 5.64 (dd, *J*=8.09, 2.21 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 89. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,18).



Parte A. Preparação de 6-bromo-3-(bromometil)benzofurano.

Uma solução do produto do Exemplo 88, Parte C (1,0 g, 4,74 mmol) e peróxido de dibenzoíla (287 mg, 1,19 mmol) em clorobenzeno (24 mL) em refluxo foi tratada em quatro porções com N-bromosuccinimida (843 mg, 4,74 mmol) por mais de 30 minutos. A mistura
5 foi então agitada em refluxo por 2 h. A mistura foi arrefecida, filtrada e concentrada e purificada pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 7-30% de clorofórmio em hexanos. O procedimento forneceu o composto título como um óleo amarelo claro (438 mg, 32%).

10 Parte B. Preparação de N-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)-N-(4-metoxibenzil)metanosulfonamida.

Uma solução do produto da parte A (515 mg, 1,78 mmol), N-(4-metoxibenzil)metanosulfonamida (421 mg, 1,95 mmol), e carbonato de potássio (260 mg, 1,95 mmol) em DMF anidro (8,9 mL) foi agitada a 70°C por 3 h. A mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilaa e extraída com água (4x). A camada orgânica foi então extraída com solução de cloreto de sódio saturada e seca (Na₂SO₄). Concentração a vácuo forneceu um sólido bege. Este material foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 20-100% de acetato de etilaa em hexanos. Estes procedimentos produziram o
15 composto título como um sólido incolor (224 mg, 35%).

20 Parte C. Preparação de N-(4-metoxibenzil)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metil)metanosulfonamida.

O produto da Parte B (186 mg, 0,44 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 88, Parte D para fornecer o composto título como um sólido incolor (177 mg, 86%).

Parte D. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)-N-(4-metoxibenzil)metanosulfonamida.

25 Em um tudo de microondas, uma suspensão do produto da Parte C (169 mg, 0,36 mmol), o produto do Exemplo C (143 mg, 0,36 mmol), e solução de carbonato de sódio 1,0M (0,5 mL, 0,50 mmol) em 1:1 etanol-tolueno (3 mL) foi desgaseificada pela dispersão de nitrogênio por 20 minutos. A solução foi tratada com complexo cloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) diclorometano (7 mg, 9 μmol) seguida pela desgaseificação por outros 5 minutos. O tudo de microondas foi selado e a mistura aquecida a 100°C
30

em um forno microondas por 1 h. A mistura foi diluída com acetato de etilaa e água, e acidificada com solução de ácido cítrico 1M. A camada orgânica foi extraída com solução de cloreto de sódio saturada, seca (Na_2SO_4), e deixada descansar por uma noite (3-mercaptopropil) em sílica gel. Filtração e concentração a vácuo forneceram uma espuma esbranquiçada a qual foi purificada pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo em 5-30% de acetato de etila em diclorometano. Os procedimentos forneceram o composto título como um sólido incolor (96 mg, 43%).

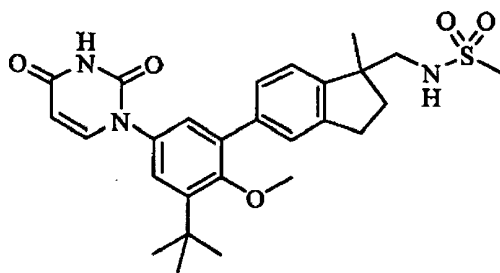
Parte E. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzofura-3-il)metil)metanosulfonamida.

Uma solução do produto da Parte D (88 mg, 0,41 mmol) em diclorometano (1,4 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (1,4 mL) seguido por agitação em temperatura ambiente por 18 h, e então agitação a 40°C por 2 h. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer uma espuma escura marrom-roxeada, a qual foi sujeita a cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 5-50% de acetato de etila em cloreto de metileno para fornecer um material impuro, o qual foi purificado pela cromatografia de fase reversa em um coluna C-18, eluindo com 1% de água-TFA/acetoneitrila. Os procedimentos forneceram o composto título como um sólido (3,9 mg). ^1H RMN

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.31 - 11.48 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.68 - 7.94 (m, 2

H) 7.40 - 7.65 (m, 2 H) 7.10 - 7.38 (m, 2 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 4.33 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 90. Preparação de N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)1-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,25).



Parte A. Preparação de 5-bromo-1-(1,3-ditian-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ol.

Uma solução de 1,3-ditiano (11,96 g, 99 mmol) em tetraidrofurano anidro (100 mL) a -30°C foi tratada gota-a-gota por 10 minutos com n-butilítio (2,5M em hexanos, 38,4 mL, 96 mmol) seguido por agitação a -15°C por 2 h. A solução foi então tratada com uma solução de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (15 g, 71,1 mmol) em tetraidrofurano anidro (250 mL) por 1 h, mantendo a temperatura entre -9°C e 2°C . A mistura foi então deixada descansar no refrigerador a $2-8^\circ\text{C}$ por 18 h. A solução foi concentrada a vácuo para fornecer um óleo marrom, o qual foi tratado com solução 1 N de ácido clorídrico e extraída com éter. A

camada de éter foi extraída com solução de cloreto de sódio saturada, seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo para fornecer um óleo âmbar (23,55 g).

Parte B. Preparação de 2-(5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ilideno)-1,3-ditiano.

Uma solução do produto da Parte A (23,55 g, 71,1 mmol) em benzeno (350 mL) foi tratada com ácido p-toluenesulfônico monohidrato (3,0 g) seguido por agitação em refluxo por 1 h enquanto removia água pelo método de um dispositivo Dean-Stark. A mistura foi extraída com solução de bicarbonato de sódio saturada e então com solução de cloreto de sódio saturada. Seca (Na_2SO_4) e concentração a vácuo forneceram o produto como um óleo âmbar (22,27 g).

10 Parte C. Preparação de ácido 5-bromo-2,3-diidro-1H-indene-1-carboxílico.

Uma solução do produto da Parte B (22,27 g, 71,1 mmol) em ácido acético glacial (375 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico concentrada (125 mL) seguida por agitação em refluxo por 3 h. A mistura foi arrefecida e concentrada a vácuo azeotropando o ácido acético e água com tolueno (3x). O óleo marrom obtido foi filtrado através de um plug de malha 70-230 de sílica gel em um funil vidro sinterizado de 2L (volume de sílica gel aproximadamente 1800 mL) eluindo com diclorometano para remover impurezas não-polares (1,3-propanoditiol, *por exemplo*) e então com acetato de etila para eluir o composto título, o qual foi obtido como um sólido marrom (9,85 g, 58%).

Parte D. Preparação de 5-bromo-2,3-diidro-1-H-indene-1-carboxilato de metila.

20 Uma suspensão do produto da Parte C (9,85 g, 40,9 mmol) em metanol (400 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4N em 1,4-dioxano (125 mL) e a mistura foi agitada em refluxo por 8h. A mistura foi concentrada a vácuo para fornecer um óleo marrom, o qual foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 0-30% éter metil t-butil em clorofórmio. Estes procedimentos forneceram o composto título como um óleo âmbar (7,99 g, 77%).

25 Parte E. Preparação de 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxilato de metila.

Uma solução do produto da Parte D (2,03 g, 7,96 mmol) em tetraidrofurano anidro (40 mL) -78°C sob N_2 foi tratada gota-a-gota com bis(trimetilsilil)amida de lítio (1,0M em tetraidrofurano, 9,55 mL, 9,55 mmol) por 10 minutos. A solução foi agitada a -78°C por 45 minutos e então tratada com iodeto de metila (1,5 mL, previamente seco pela passagem através de um plug de alumina básica). A mistura foi então gradualmente permitida aquecer para t.a. e foi agitada por 18 h. A mistura foi extinta pela adição de solução de cloreto de amônio saturada (2 mL). A mistura foi concentrada a vácuo para remover tetraidrofurano e o resíduo foi diluído com acetato de etila. A mistura foi extraída com solução de cloreto de amônio saturada e com solução de cloreto de sódio saturada. Secagem (Na_2SO_4) e concentração a vácuo forneceram o composto título como um óleo âmbar (2,06 g, 96%).

Parte F. Preparação de ácido 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxílico.

Uma solução do produto da Parte E (2,06 g, 7,65 mmol) e trimetilsilanoato de potássio (55 g de 90%, 4,91 g, 38,3 mmol) em tetraidrofurano (40 mL) foi agitada em refluxo por 3 h. A mistura foi arrefecida e concentrada a vácuo para remover tetraidrofurano. O resí-
5 duo marrom foi dissolvido em água (aproximadamente 175 mL) e extraída com metil t-butil éter. A fase aquosa foi arrefecida a 0°C e acidificada para o pH 3 pela adição da solução de ácido clorídrico concentrada. A mistura foi extraída com acetato de etila (2x) e então com solução de cloreto de sódio saturada. A solução foi seca (Na₂SO₄) e tratada com Darco G-60, seguida pela filtração através da celite. O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer
10 o composto título como um sólido amarelo claro (1,93 g, 99%).

Parte G. Preparação de 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxamida.

Uma solução do produto da parte F (1,56 g, 6,12 mmol) e DMF (473 µL, 447 mg, 6,12 mmol) em hexanos (100 mL) foi tratada com cloreto de oxalila (1,61 mL, 2,32 g, 18,4 mmol) seguida por agitação em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi tratada com
15 celite e então filtrada através da celite. O filtrado foi concentrado a vácuo e dissolvido em acetona (75 mL) e arrefecido a 0°C. A solução foi tratada com 28% de solução de amônia aquosa (75 mL) seguida por agitação a 0°C por 30 minutos e então aquecida a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada a vácuo e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi extraída com solução de cloreto de sódio saturada e seca (Na₂SO₄). Concentra-
20 ção a vácuo alcançou o composto título como um óleo (1,55 g, 100%).

Parte H. Preparação de cloridrato de (5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metanamina

Em um frasco de equipamento com uma coluna de Vigreux e uma curta via de cabeça de destilação, uma solução do produto da Parte G (1,21 g, 4,76 mmol) em tetraidrofu-
25 rano anidro (8 mL) foi aquecida em refluxo leve e tratada gota-a-gota com complexo de borano-dimetilsulfito (904 µL, 723 mg, 9,52 mmol). A mistura resultante foi agitada em refluxo por 2 h. A solução foi arrefecida a t.a. e cuidadosamente tratada com metanol até o borbulhamento parar, seguido pelo tratamento cuidadoso com cloreto de hidrogênio 4N em solução de 1,4-dioxano (4 mL). A mistura foi então concentrada a vácuo. O sólido incolor obtido
30 foi triturado com éter e coletado pela filtração. Após secagem em um forno a vácuo a 50°C por 2 h, o composto título foi obtido como um sólido incolor (893 mg, 68%).

Parte I. Preparação de terc-butil (5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil-carbamato.

Uma suspensão do produto da Parte H (893 mg, 3,23 mmol) em tetraidrofurano (16
35 mL) foi tratada com dicarbonato di-terc-butila (846 mg, 3,87 mmol) e solução de bicarbonato de sódio saturada (7,2 mL, aproximadamente 6,46 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi diluída com acetato de etila e extraída com água e so-

lução de cloreto de sódio saturada. A solução foi seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em flash, eluindo com 5-40% de acetato de etila em hexanos. Estes procedimentos forneceram o composto título como um sólido incolor (1,03 g, 94%).

5 Parte J. Preparação de terc-butil (1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato.

O produto da Parte I (1,03 g, 3,03 mmol) foi sujeito a condições descritas pelo Exemplo 88, Parte D para fornecer o composto título como um sólido incolor (977 mg, 83%).

10 Parte K. Preparação de terc-butil (5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato.

O produto da Parte J (965 mg, 2,49 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 89, Parte D para fornecer o composto título como um sólido incolor (618 mg, 47%).

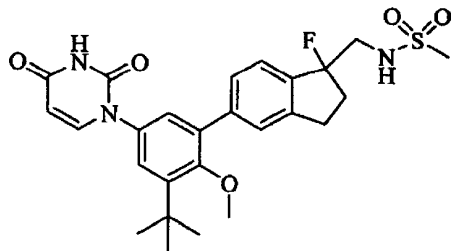
Parte L. Preparação de N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

15 O produto da Parte K (446 mg, 0,84 mmol) foi dissolvido em 4N cloreto de hidrogênio 4N em solução de dioxano (12 mL), seguida por agitação em temperatura ambiente por 18 h. A suspensão do sólido incolor obtido foi então concentrada a vácuo. Este material foi suspenso em diclorometano (5 mL) e arrefecido a 0°C, seguido pelo tratamento sequencial com trietilamina (280 µL, 203 mg, 2,01 mmol) e cloreto de metanosulfonila (81 µL, 120 mg, 20 1,05 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e então aquecida em temperatura ambiente e diluída com diclorometano. A mistura foi extraída com solução de ácido cítrico 1M e então seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 3:1 tetraidrofurano-água (8 mL) e tratada com carbonato de potássio (231 mg, 1,68 mmol) seguido por agitação em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo diluído com 25 água e então acidificada para aproximadamente pH 2 pela adição de ácido cítrico 1M. O produto foi extraído com acetato de etila e a camada orgânica foi extraída com solução de cloreto de sódio saturada. Seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo para fornecer um sólido incolor, o qual foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 30-100% de acetato de etila em hexanos. Os procedimentos forneceram o composto título como um sólido incolor (184 mg, 43%). ^1H RMN

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.39 (s, 1 H) 7.77 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H)

7.14 - 7.48 (m, 5 H) 7.06 (t, $J=6.62$ Hz, 1 H) 5.63 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 3 H) 2.96 - 3.15 (m, 2 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 2.70 - 2.87 (m, 3 H) 2.10 - 2.34 (m, 1 H) 1.63 - 1.90 (m, 1 H) 1.40 (s, 9 H) 1.20 - 1.34 (m, 3 H).

Exemplo 91. Preparação de N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,12).



Parte A. Preparação de 5-(5-bromo-2,3-diidro-1H-indeno-1-ilideno)-2,2,3,3,7,7,8,8-octametil-4,6-dioxa-3,7-disilanonano.

A uma solução do produto do Exemplo 90, Parte C (1,2 g, 4,98 mmol) em THF anidro (5 mL) foi adicionada TBSCl (1,726 g, 11,45 mmol), e a solução amarela resultante foi arrefecida a 0°C em um banho de gelo. Uma solução 1,0M de LiHMDS em THF (11,95 mL, 11,95 mmol) foi adicionada gota-a-gota por 5 minutos, e a solução vermelha escura resultante foi agitada a 0°C por 90 minutos, e então a temperatura ambiente por 6 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo ssemi-sólido oleoso foi tratado com pentano (2 x 35 mL) para precipitar de LiCl. A mistura filtrada e o solvente foi removido a vácuo para dar o composto título como um óleo marrom (2,3 g).

Parte B. Preparação de ácido 5-bromo-1-flúor-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxílico.

A uma mistura de 1-clorometil-4-flúor-1,1-diazoniaciclo[2.2.2]octano bis(tetraflúorborato)(Selectfluor, 2,26 g, 6,37 mmol em CH₃CN (20 mL)) foi adicionado o produto da Parte A (2,3 g, 4,90 mmol) em CH₃CN (6 mL). A solução amarela-alaranjada resultante foi agitada em temperatura ambiente por toda a noite. A mistura reacional foi vertida em 50 mL HCl 1N (aquoso), extraída com EtOAc (2 x 35 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH 0,5N (3 x 30 mL). Os extratos aquosos combinados foram lavados com EtOAc (2 x 25 mL), então a mistura ajustada para pH 1 com HCl 5N (10 mL). A solução marrom turva resultante foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas 10% NaCl e então tratadas com carbono descolorante e agitada por 1 h. A mistura foi seca por Na₂SO₄ anidro (s), filtrada através de Celite e o solvente removido a vácuo para dar o composto título como partidindo de um óleo amarelo (0,84 g).

Parte C. Preparação de cloreto de 5-bromo-1-flúor-2,3-diidro-1H-indeno-1-carbonila.

A uma solução do produto da Parte B (0,95 g, 3,67 mmol) em CH₂Cl₂ foi adicionado cloreto de oxalila (0,96 mL, 11,00 mmol) seguido pelo DMF (0,28 mL). A solução borbulhante resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, filtrada através da Celite, e o solvente foi removido a vácuo para dar um composto título como um óleo marrom (0,99 g).

Parte D. Preparação de 5-bromo-1-flúor-2,3-1H-indeno-1-carboxamida.

A uma solução do produto da Parte C (0,99 g, 3,57 mmol) em acetona (20 mL) e a 0°C foi adicionado NH₄OH aquoso (28%, 0,28 mL, 3,57 mmol), e a mistura marrom escura resultante foi agitada a 0°C por 1 h. A mistura reacional foi concentrada a vácuo, e o resíduo particionado entre água e EtOA (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lava-

dos com H_3PO_4 1N, 10% NaHCO_3 (aq) NaCl , e secos sobre Na_2SO_4 anidro (s), filtrados e concentrados a vácuo. O sólido marrom foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando um solvente gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1 a 96/4). O composto título foi obtido como um sólido marrom (0,205 g, 22%).

5 Parte E. Preparação de terc-butil (5-bromo-1-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato.

A uma solução do produto da Parte D (0,234 g, 0,907 mmol) em THF anidro (5 mL) a 80°C foi adicionado complexo borano-DMS (0,172 mL, 1,813 mmol) gota-a-gota. O frasco de reação foi equipado com um condensador de curta passagem, e a mistura foi agitada em
10 refluxo por 2 h, coletando THF e DMS. A mistura foi então arrefecida a temperatura ambiente e MeOH (5 mL) foi adicionado, seguido pela HCl 4N em 1,4-dioxano (5 mL). O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido incolor (0,25 g, 98%). O sólido foi dissolvido em THF (5 mL), e a solução foi adicionada trietilamina (0,137 mL, 0,980 mmol), seguido por dicarbonato de di-terc-butila (0,214 g, 0,980 mmol). A mistura turva foi agitada em temperatura
15 ambiente por 30 minutos, e NaHCO_3 aq. 10% (1 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 h e então concentrada a vácuo para um resíduo de óleo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL), lavada com água, 1N H_3PO_4 , 10% NaCl , e seca sobre Na_2SO_4 anidro (s). O agente secante foi filtrado, e o solvente foi removido a vácuo para dar o composto título como um óleo (0,27 g, 88%).

20 Parte F. Preparação de terc-butil (1-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato.

O produto da Parte E (0,27 g, 0,784 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título como um sólido bege (0,159 g, 52%).

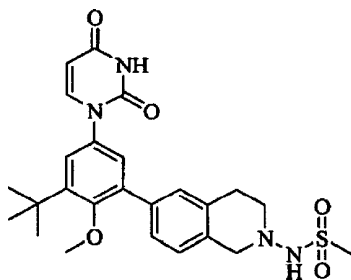
25 Parte G. Preparação de terc-butil (5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato.

A uma solução do produto da Parte F (0,159 g, 0,405 mmol), o produto do Exemplo C (0,162 g, 0,405 mol), 1,3,4,7 tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-fenil adamantano (PA-Ph, CAS 97739-46-3) (3,55 g, 0,012 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado K_3PO_4 (0,181g, 0,851 mmol) e água (1 mL), seguido pelo catalisador tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (3,71
30 mg, 0,00405 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada pelo borbulhamento com N_2 por 20 minutos, e então agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada com 1N H_3PO_4 , 10% NaHCO_3 , 10% NaCl e seca sobre Na_2SO_4 anidro (s). A mistura foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo para dar um óleo marrom, o qual foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com 98/2
35 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. O composto título foi isolado como um sólido incolor (0,118 g, 54%).

Parte H. Preparação de N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

O produto da Parte G (0,118 g, 0,219 mmol) foi dissolvido em HCl 4N em 1,4-dioxano (2 mL) e agitado em temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi suspenso em CH₂Cl₂ e evaporado (2 x 4 mL) para dar um sólido incolor (0,10 g, 96%). O sólido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL) e a mistura resultante foi agitada em um
 5 banho de gelo. Trietilamina (0,059 mL, 0,422 mmol) foi adicionada à mistura resultante em uma solução clara e a esta foi adicionado cloreto de metanesulfonila (0,02 mL, 0,253 mmol). A mistura resultante foi agitada em um banho de gelo por 1 h. A mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ 50 mL, lavada com 1N H₃PO₄, 10% NaHCO₃, 10% NaCl, e seca sobre Na₂SO₄ anidro (s). O agente secante foi filtrado, e o solvente foi removido a vácuo deixando o produ-
 10 to bruto que foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com um gradiente de 1:1 para 3:7 hexano:EtOAc. O composto título foi obtido como um sólido incolor (64 mg, 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1 H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.30 - 7.48 (m, 3 H) 7.12 - 7.32 (m, 3 H) 5.63 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 2.94 - 3.08 (m, 4 H) 2.91 (s, 3 H) 2.17 - 2.38 (m, 1 H) 1.76 - 1.97 (m, 1 H) 1.40 (s, 9 H).

Exemplo 92. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,43).



15 Parte A. Preparação de N-(3-bromofenil)2,2,2-trifluoracetamida.

A uma solução de 2-(3-bromofenil)etanamina (10 g, 50,0 mmol) em diclorometano (200 mL) a 0°C foram adicionadas 2,6-lutidina (6,40 mL, 55,0 mmol) e então anidrido trifluoracético (7,77 mL, 55,0 mmol) gota-a-gota, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. Água foi adicionada a 0°C e o a reação foi lavada com HCl 1M, H₂O, e NaH-
 20 CO₃ saturado. O orgânico foi seco em MgSO₄, filtrado e concentrado para prover o composto título como um sólido bege (14,7 g, 99%).

Parte B. Preparação de 1-(6-bromo-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluor-etanona.

Ao produto da Parte A (14,70 g, 49,6 mmol) e paraformaldeído (2,39 g, 80 mmol) foi
 25 adicionado uma mistura de ácido acético (81 mL) e ácido sulfúrico (53,7 mL) a temperatura ambiente. A suspensão foi agitada por 60 h, e durante este tempo ela se tornou uma solução. A reação foi vertida em água fria. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, NaHCO₃ saturado, e solução salina. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e

concentrada para prover o composto título, contaminado com o isômero 8-bromo, como um óleo incolor (10,5 g, 67%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

A uma solução do produto da Parte B (9,5 g, 30,8 mmol) em metanol (231 mL) e água (77 mL) em temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (8,52 g, 61,7 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi diluída com água e isopropanol 25% em clorofórmio e o pH foi ajustado para 9 com HCl 1N. A mistura foi extraída duas vezes com isopropanol 25% em clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o composto título, contaminado com o isômero 8-bromo (6,55 g, quantitativo).

Parte D. Preparação de 6-bromo-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

A uma solução do produto da Parte C (6,55 g, 30,9 mmol) em ácido acético (61,8 mL) e ácido clorídrico aq. 3N (10,29 mL, 30,9 mmol) a 0°C foi adicionado 1,9M de nitrato de sódio (20,64 mL, 39,2 mmol) gota-a-gota, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi evaporado e a reação foi diluída com isopropanol 25% em clorofórmio e NaHCO₃ saturado. A camada aquosa foi extraída duas vezes com isopropanol 25% em clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o composto título, contaminado com o isômero 8-bromo (6,97 g, 94%).

Parte E. Preparação de 6-bromo-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-amina.

A uma solução do produto da Parte D (0,5 g, 2,074 mmol) em metanol (4,15 mL) foi adicionado zinco (0,542 g, 8,30 mmol) e a reação foi arrefecida a 0°C, seguida pela adição gota-a-gota de AcOH (4,15 mL). A reação foi aquecida para t.a. e a reação foi agitada por 2,5 h. A reação foi filtrada e o sólido foi lavado com metanol. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e 25% de isopropanol em clorofórmio e NaHCO₃ saturado foi adicionado. Um sólido branco foi removido por filtração, e a camada aquosa foi extraída duas vezes 25% de isopropanol em clorofórmio. As camadas orgânicas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o composto título, contaminado com o isômero 8-bromo (0,472 g, quantitativo).

Parte F. Preparação de terc-butil 6-bromo-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbamato.

Uma solução do produto da Parte E (0,472 g, 2,078 mmol) em THF (20,78 mL) foi arrefecida a 0°C seguido pela adição de dicarbonato de di-terc-butila (0,531 mL, 2,286 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. Solvente foi removido a vácuo, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel (produto R_f lentamente isolado) usando um gradiente de partida com diclorometano e finalizando com 10% de acetato de etila em diclorometano para dar o composto título (49 mg, 73%).

Parte G. Preparação de terc-butil 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbamato.

Uma solução do produto da Parte F (100 mg, 0,306 mmol), bis(pinacolato)diboro (85 mg, 0,336 mmol), e acetato de potássio (57,3 μ L, 0,917 mmol) em 1,4-dioxano (3,0 mL) foi desgaseificado pelo borbulhamento com gás N₂ por 15 minutos. dicloreto de complexo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene-paládio(II) diclorometano (11,18 mg, 0,015 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 95°C por 16 h. A solução arrefecida foi diluída com isopropanol 25% em clorofórmio e lavada com água. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com um gradiente iniciando com diclorometano e finalizando com acetato de etila 25% em diclorometano para dar o título composto (70 mg, 61%).

10 Parte H. Preparação de terc-butil 6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il)carbamato.

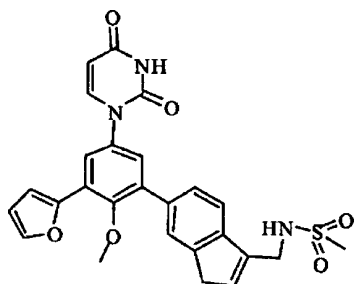
Uma mistura do produto do Exemplo C (74,8 mg, 0,187 mmol), o produto da Parte G (70 mg, 0,187 mmol) em EtOH (1,0 mL), tolueno (1,0 mL), Na₂CO₃ aq. 1 M (281 μ L, 0,281 mmol) foi desgaseificada pelo borbulhamento com gás N₂ por 10 minutos. complexo dicloreto de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene-paládio (II) diclorometano (6,84 mg, 9,35 μ mol) foi adicionado, e desgaseificação com N₂ foi continuado por 5 minutos. A mistura reacional foi selada e aquecida a 78°C por 16 h. A reação foi arrefecida e diluída com isopropanol 25% em clorofórmio e lavada com água. O orgânico foi seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com um gradiente de partida com diclorometano e finalizando com acetato de etila para dar o composto título (53 mg, 54%).

Parte I. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il)metanosulfonamida.

25 A uma solução do produto da Parte H (25 mg, 0,048 mmol) em diclorometano (0,5 mL) a temperatura ambiente foi adicionado TFA (0,5 mL) e a reação foi agitada por 30 minutos, e então concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com isopropanol 25% em clorofórmio e lavada com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um sólido (17,8 mg, 88%). A uma solução do sólido em piridina (0,5 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de metanesulfonila (12,6 μ L, 0,162 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. Metanol foi adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. O resíduo foi diluído com isopropanol 25% em clorofórmio e lavado com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada, e o produto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de partida com diclorometano e finalizando com acetato de etila para dar o composto título (11 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ

11.39 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 7.76 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.11 - 7.42 (m, 5 H) 5.63 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 4.04 (s, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.10 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.90 - 3.05 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H).

Exemplo 93. Preparação de N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,65).



Parte A. Preparação de N-((6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

5 O produto do Exemplo 48, Parte C (0,242 mg, 0,573 mmol) e o produto do Exemplo 79, Parte E (0,200 gm, 0,57 mmol) foi sujeito a condições descritas pelo Exemplo 79, Parte F para dar o composto título como um sólido creme (0,104 gm, 35%).

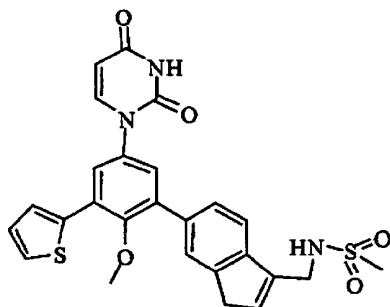
Parte B. Preparação de N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

10 Uma solução do produto da Parte A (25,2 mg, 0,049 mmol) em 3:1 v/v THF-água (1,3 mL) foi combinada em um tubo de microondas em temperatura ambiente com ácido furan-2-ilborônico (6,91 mg, 0,062 mmol) e fofato de potássio (16,84 mg, 0,097 mmol). Para isso foi adicionado dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butil-fosfito)ferroceno paládio (1,65 mg, 2,53 umole). O tubo foi selado e a mistura resultante foi removida com nitrogênio por 4 minutos e

15 então aquecida por 16,5 h em um banho de óleo a 50°C. A mistura reacional foi particionada entre HCl diluído e acetato de etila, e a fase orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica gel (acetato de etila-hexanos) para dar o composto título como um sólido creme (11,4 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ 11.45 (s, 1 H) 7.80 - 7.89 (m, 2 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.50 (t, J=6.07 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=3.31 Hz, 1 H) 6.68 (dd, J=3.68, 1.84 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.68 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=5.15 Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H).

20 Exemplo 94. Preparação de N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)il)-2-metóxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,63).

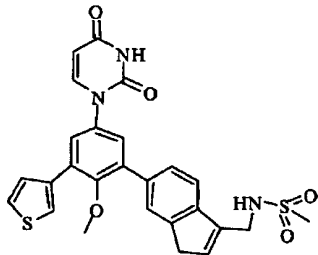


O produto do Exemplo 93, Parte A (26,5 mg, 0,051 mmol) foi reagido com ácido tio-

fen-2-il borônico (8,3 mg, 0,065) como descrito no Exemplo 93, Parte B para dar o composto título como um sólido creme (8,6 mg, 32%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1 H) 7.86 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H)

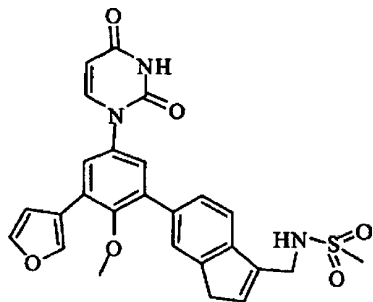
7.55 - 7.78 (m, 5 H) 7.50 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.69 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 4.19 (d, $J=4.78$ Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H).

Exemplo 95. Preparação de N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-4(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofen-3-il)fenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,62).



O produto do Exemplo 93, Parte A (25,9 mg, 0,050 mmol) foi reagido com ácido tiofen-3-il borônico (8,1 mg, 0,063 mmol) como descrito no Exemplo 93, Parte B para dar o composto título como um sólido creme (8,6 mg, 33%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.75 (m, 6 H) 7.49 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 5.68 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 4.19 (d, $J=5.15$ Hz, 2 H) 3.47 (s, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H).

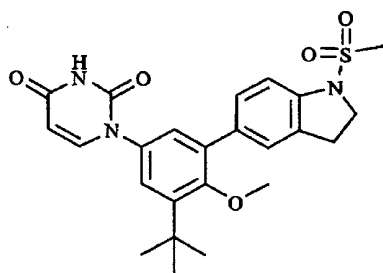
10 Exemplo 96. Preparação de de N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-3-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,67).



O produto do Exemplo 93, Parte A (25,9 mg, 0,050 mmol) foi reagido com ácido furan-3-il borônico (7,2 mg, 0,064 mmol) como descrito no Exemplo 93, Parte B para dar o composto título como um sólido creme (10,6 mg, 45%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1 H) 7.84 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H)

7.80 (t, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 2 H) 7.54 - 7.64 (m, 2 H) 7.50 (t, $J=6.07$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 5.68 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 3.47 (s, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H).

Exemplo 97. Preparação de 1-(3-terc-butil-metóxi-5-(1-(metilsulfonil)indolin-5-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2,32).



Parte A. Preparação de 5-bromo-1-(metilsulfonyl)indolina.

Para DMF (5,0 mL) foi adicionado hidrato de sódio (53 mg, 1,3 mmol) e a solução agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 5-bromoindolina (240 mg, 1,2 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Cloreto de metanesulfonila (94 μ L, 1,2 mmol) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por toda a noite, então concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar o composto título (202 mg, 60%).

Parte B. Preparação de 1-(metilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrameil-1-3-2-dioxaborolan-2-il)indolina.

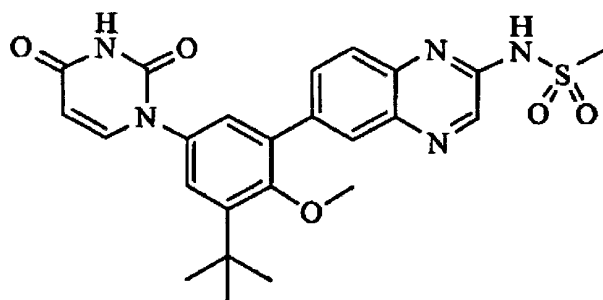
O produto da Parte A (192 mg, 0,70 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título (114 mg, 51%).

Parte C. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(1-(metilsulfonyl)indolin-5-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

O produto do Exemplo C (58 mg, 0,145 mmol) e o produto da Parte B (56,2 mg, 0,174 mmol) foram sujeitos às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C para dar o composto título como um sólido incolor (12 mg, 18%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.40 (d, $J=1.84$ Hz, 1

H) 7.76 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.53-7.67 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.32-7.41 (m, 2 H) 7.23 (dd, $J=13.60, 2.57$ Hz, 2 H) 5.63 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 3.99 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.18 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H) 3.04 (s, 3 H).

Exemplo 98. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il-2-metoxifenil)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,26).



Parte A. preparação de N-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-oxobutanamida.

Uma solução de diceteno (0,32 mL, 4,15 mmol) em tolueno (2 mL) foi adicionado a uma solução a 80°C de 4-bromo-2-nitroanilina (900 mg, 4,15 mmol) em tolueno (7 mL) e a solução foi aquecida em refluxo por 5 h. Trietilamina (0,58 mg, 4,15 mmol) em tolueno (2 mL) foi adicionado e o refluxo foi continuado por 30 minutos. A solução arrefecida foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 2:1 hexano/EtOAc para dar o composto título como um sólido amarelo (920 mg, 74%).

Parte B. Preparação de 6-bromoquinoxalin-2(1H)-ona.

A uma solução de hidróxido de sódio (337 mg, 8,4 mmol) em H₂O (2,1 mL) foi adicionado o produto da Parte A (423 mg, 1,4 mmol) e agitação foi continuada a 65°C por 1 h. A solução arrefecida foi diluída com H₂O (4 mL) e o boroidreto de sódio (31,9 mg, 0,84 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 1,5 h. Gelo foi adicionado para a solução seguido pela adição gota-a-gota de HCl 6N até ácido. O sólido resultante foi coletado pela filtração, lavado com H₂O, e seco em um forno a vácuo para dar o composto título (273 mg, 86%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-2-cloroquinoxalina.

Para um frasco contendo oxiclureto de fósforo (3,4 mL, 36,5 mmol) foi adicionado o produto da Parte B (255 mg, 1,1 mmol) e a solução foi aquecida a 60°C por uma noite. A solução foi arrefecida para temperatura ambiente, vertida sobre gelo e o sólido resultante, coletado pela filtração para dar o composto título (239 mg, 87%).

Parte D. Preparação de 6-bromo-N-(4-metoxibenzil)quinoxalin-2-amina:

Para uma solução do produto da Parte C (2,8 g, 11,5 mmol) em etanol (58 mL) foi adicionado (4-metoxifenil)metanamina (7,5 mL, 57,5 mmol) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Solvente foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para dar o composto título (1,97 g, 50%).

Parte E. Preparação de N-(4-metoxibenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-amina.

O produto da Parte D (500mg, 1,45 mmol) foi sujeito as condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título (378 mg, 66%).

Parte F. Preparação de 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(2-(4-metoxibenzilamino)quinoxalin-6-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diono.

O produto da Parte E (133 mg, 0,34 mmol) foi sujeito as condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C para dar o composto título (125 mg, 82%).

Parte G. Preparação de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinoxalin-2-il)metanesilfonamida.

A uma solução do produto da Parte F (87 mg, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂ (1,6 mL) e

H₂O (0,07 mL) foi adicionado DDQ (40,4 mg, 0,18 mmol) e agitado vigorosamente em temperatura ambiente por 1 h. A solução foi filtrada através da Celite e o sólido escuro coletado na Celite foi dissolvido em 5 mL de CH₃OH. A solução de metanol foi filtrada, solvente removido a vácuo e o produto bruto intermediário foi dissolvido em pirimidina (0,6 mL). Cloreto de metanesulfonila (11 µL, 0,14 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida a 60°C por uma

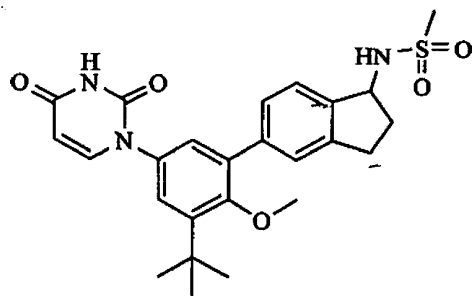
5 noite. A solução arrefecida foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 2% CH₃OH/CH₂Cl₂ para dar o composto título (7,7 mg, 12%). ¹H RMN

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.88 (d,

1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.19-7.43 (m, 4 H) 5.83 (dd, *J*=7.91, 2.39 Hz, 1H) 3.32 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H).

Exemplo 99. Preparação de N-(5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-1-metoxifenil)2,3-diidro-1-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2.44).

10



Parte A. Preparação de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ol.

Uma suspensão do 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (2,07 g, 9,81 mmol) em etanol (49 mL) foi tratada com boroidrato de sódio (186 mg, 4,90 mmol) tudo de uma vez. Depois de poucos minutos, a solução aqueceu levemente e todos sólidos dissolveram. Depois de agitar em temperatura ambiente por 1 h, a mistura foi concentrada a vácuo para remover

15 o etanol. A goma obtida foi particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi extraída com solução de bicarbonato de sódio saturada (2x) e solução de cloreto de sódio saturada. Secagem (Na₂SO₄) e concentração a vácuo alcançou o composto título (3,05 g, 98%) como um óleo incolor, o qual foi cristalizado por bombeamento sob alto vácuo por uma

20 noite.

Parte B. Preparação de 1-azido-5-bromo-2,3-diidro-1H-indeno.

Uma solução do produto da Parte A (1,01 g, 4,73 mmol) em tolueno (8,1 mL) foi tratada com o fosforoil difenil azida (1,23 mL, 1,56 g, 5,67 mmol) seguido pelo arrefecimento a 0°C. A solução foi tratada gota-a-gota com DBU (855 µL, 863 mg, 5,67 mmol) seguida por

25 agitação a 0°C por 2 h, e então foi aquecida a temperatura ambiente por 48 h. A mistura foi diluída com acetato de etila e extraída com água e de solução de ácido cítrico 1 M, e então com solução de cloreto de sódio saturado. Secagem (Na₂SO₄) e concentração a vácuo for-

neceram um óleo marrom, o qual foi purificado pela cromatografia em flash, eluindo com 5-50% de acetato de etila em hexanos. Estes procedimentos forneceram o composto título (889 mg, 79%) como um óleo amarelo claro.

Parte C. Preparação de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-amina.

5 A uma solução a -15°C de hidreto de alumínio lítio 1M em THF (0,84 mL, 0,84 mmol) em THF (0,88 mL) foi adicionada gota-a-gota em uma solução do produto da Parte B (200 mg, 0,84 mmol) e a solução foi aquecida em temperatura ambiente e agitada por uma noite. A solução foi arrefecida a -10°C e 4:1 THF:H₂O (0,5 mL) foi adicionado gota-a-gota. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 4 h, filtrada através de Celite e o filtrado
10 concentrado a vácuo para dar o composto título (151, mg, 85%).

Parte D. Preparação de N-(5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida.

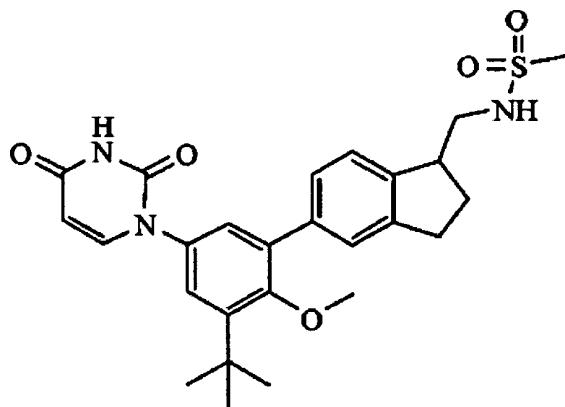
A uma solução do produto da Parte C (150 mg, 0,71 mmol) em piridina (3,5 mL) foi adicionado cloreto de metanesulfonila (61 μL , 0,78 mmol) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A solução foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para dar
15 o composto título (111 mg, 54%).

Parte E. Preparação de N-(5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte D (109 mg, 0,38 mmol) foi sujeito as condições descritas pelo
20 Exemplo 72, Parte B e Parte C para dar o título composto (39 mg, 60%). ¹H RMR (300 MHz, DMSO-

d) δ 11.39 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.39-7.48 (m, 3 H) 7.27 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.19-7.23 (m, 1 H) 5.63 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 4.86 (q, $J=7.97$ Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 2.90-3.01 (m, 1 H) 2.71-2.90 (m, 1 H) 2.52-2.62 (m, 1 H) 1.85-1.98 (m, 1 H) 1.40 (s, 9 H).

Exemplo 100. Preparação de N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,17).



25

Parte A. Preparação de (E)-5-bromo-1-(metoximetileno)-2,3-diidro-1H-indeno.

A uma suspensão de cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (39,7 g, 116 mmol) em THF (210 mL) a -20°C foi adicionado gota-a-gota de t-butoxido de potássio 1M (95 mL, 95 mmol) e a solução foi agitada a -20°C por 20 minutos. Para essa solução foi adicionada gota-a-gota uma solução de 5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-ona (10,0 g, 47,4 mmol) em THF (230 mL) e a agitação foi continuada a -20°C por 30 min e então aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 2 h. A solução foi filtrada através da Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar o produto bruto o qual foi purificado pela cromatografia em um cartucho de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/hexano para dar o composto título (10,56 g, 93%).

Parte B. Preparação de 5-bromo-2,3-diidro-1H-indeno-1-carbaldeído.

A uma solução do produto da Parte A (1,44 g, 6,0 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) a -78°C foi adicionado gota-a-gota tribrometo de boro 1M em CH₂Cl₂ (13,8 mL, 13,8 mmol) e agitação foi continua a -78°C por 4 h. A solução foi vertida em uma mistura de bicarbonato de sódio saturada gelada e agitada vigorosamente. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2x), os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na₂SO₄), e concentrados a vácuo para dar o produto bruto o qual foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 10% EtOAc/hexano para dar o composto título (604 mg, 45%).

Parte C. Preparação de 1-(5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-N-(4-metoxibenzil)-metanamina.

A uma solução do produto da Parte B (300 mg, 1,3 mmol) em CH₃OH (18,5 mL) foi adicionado 4-metoxibenzilamina (0,17 mL, 1,3 mmol) e decaborano (49 mg, 0,4 mmol) e agitação foi continuada em temperatura ambiente por 1 h, solvente foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 3% CH₃OH/CHCl₃ para dar o composto título (264 mg, 57%).

Parte D. Preparação de N-((5-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-N-(4-metóxi-benzil)metanosulfonamida.

A uma solução do produto da Parte C (88 mg, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (1,0 mL) foi adicionada trietilamina (39 µL, 0,28 mmol) e cloreto de metanesulfonil (22 µL, 0,28 mmol) e agitação foi continuada em temperatura ambiente por 1 h, solvente foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com EtOAc/hexano para dar o composto título (55 mg, 51%).

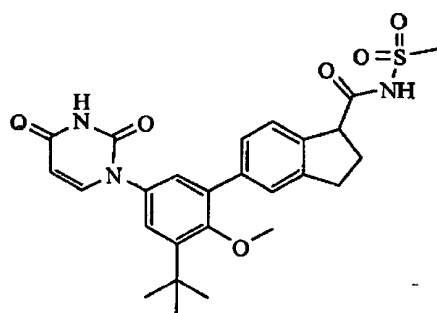
Parte E. Preparação de N-(4-metoxibenzil)-N-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

O produto da parte D (1,15 g, 2,71 mmol) foi sujeito as condições descritas pelo Exemplo 71, Parte B para dar o composto título (840 mg, 66%).

Parte F. Preparação de N-((5(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

O produto da Parte E (840 mg, 2,1 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C e o material isolado (1,28 g, 2,07 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e ácido trifluoroacético (10 mL) foi adicionado lentamente. Depois agitação em temperatura ambiente por 1 h, solvente foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi suspenso em 10% NaHCO₃, extraído com CH₂Cl₂ (3x), os extratos orgânicos combinados, secos (Na₂SO₄), e solvente concentrado a vácuo para dar o produto bruto o qual foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 2% CH₃OH/CHCl₃ para dar o composto título (0,84 g, 81%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.39 (s, 1 H) 7.77 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.29-7.59 (m, 3 H) 7.25 (d, *J*=2.94 Hz, 1 H) 7.10-7.22 (m, 2 H) 5.63 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.26 (s, 2 H) 3.23-3.40 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.71-3.09 (m, 2 H) 2.14-2.32 (m, 1 H) 1.75-1.95 (m, 1 H) 1.40 (s, 9 H).

Exemplo 101. Preparação de 5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxamida (composto por IB-L0-2.34).



Parte A. Preparação de ácido 5-bromo-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxílico.

A uma solução do produto do Exemplo 100, Parte B (300 mg, 1,3 mmol) e 2-metil-1-penteno (8 mL) em *tert*-butanol (32 mL) foi adicionado uma solução de cloreto de sódio (1,36 g, 0,12 mmol) em H₂O (12 mL) contendo fosfato diidrogênio de sódio (1,07 g, 8,9 mmol) e a mistura foi agitada vigorosamente por 20 minutos a temperatura ambiente. Solventes foram concentrados a vácuo e o resíduo foi diluído com H₂O, extraído com EtOAc (3x), extratos combinados, secos (Na₂SO₄), e concentrado a vácuo para dar o composto título (180 mg, 56%).

Parte B. Preparação de 5-bromo-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxamida.

A uma solução do produto da Parte A (100 mg, 0,42 mmol) em CH₂Cl₂ (1,7 mL) foi adicionado carbonildiimidazol (67,3 mg, 0,42 mmol) e a reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. Metanosulfonamida (39,5 mg, 0,42 mmol) e DBU (62,5 mg, 0,42 mmol) foram adicionados e agitação foi continuada em temperatura ambiente por 2 h. Solução foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 1N, solução salina, seca (Na₂SO₄), concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com

20% EtOAc/hexano para dar o composto título (121 mg, 92%).

Parte C. Preparação de N-(metilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxamida.

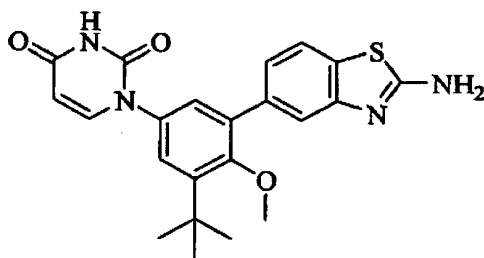
O produto da Parte B (159 mg, 0,5 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte B para dar o composto título (144 mg, 79%).

Parte D. Preparação de 5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-2-metoxifenil)-N-(metilsulfonyl)-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxamida.

O produto da Parte C (134 mg, 0,34 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 72, Parte C para dar o composto título (14 mg, 8%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (m, 1H)

7.08-7.57 (m, 7 H) 5.80 (dd, $J=7.91, 2.39$ Hz, 1 H) 4.07 (dd, $J=9.01, 6.07$ Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 2.91-3.22 (m, 1 H) 2.35-2.74 (m, 1 H) 1.44 (s, 9H) 1.17-1.34 (m, 1 H) 0.60-1.00 (m, 1 H).

Exemplo 102. Preparação de 1-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-5-terc-butil-4-metóxi-fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto por IB-L0-2.39).

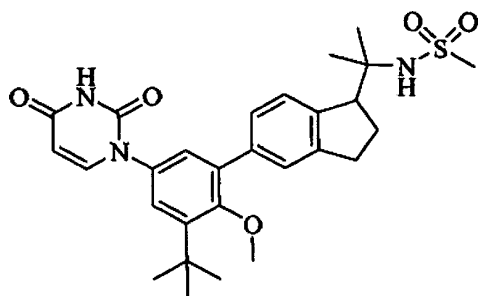


O composto título foi preparado usando os procedimento descritos pela preparação do Exemplo 83, substituindo 5-bromo[d]tiazol-2-amina por 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina.

15 ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 8.40 (s, 2 H) 7.84 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 3 H) 5.64 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 103. Preparação de N-(2-(5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propan-2-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,29).



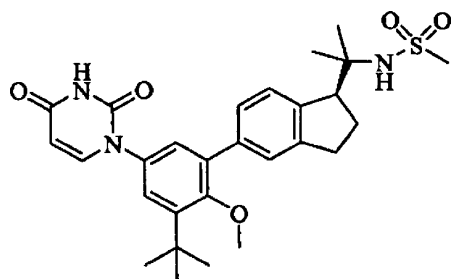
A uma solução do produto do Exemplo 75, Parte D (20 mg, 0,038 mmol) em 1:1

benzeno:MeOH (0,6 mL) foi adicionado óxido de platina (IV) (1 mg). A mistura resultante foi agitada sobre 1 atm de H₂ em temperatura ambiente por 1 h, e então filtrada através da celite, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 3% MeOH em CHCl₃ como o eluente para dar o composto título como um sólido (14 mg, 70%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1 H) 7.77 (d, *J*=7.72 Hz,

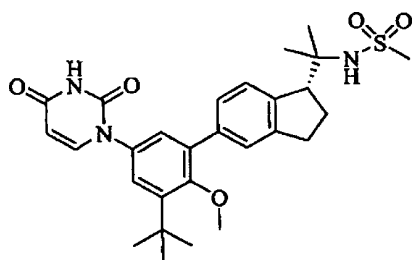
1 H) 7.58 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 5.63 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 3.61 (dd, *J*=8.64, 5.33 Hz, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 2.75 - 2.98 (m, 2 H) 1.97 - 2.21 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.24 (d, *J*=8.46 Hz, 6 H).

Exemplo 104. Preparação de (S)-N-(2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propan-2-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,22).



O produto do Exemplo 103 (10 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Quiralpak AD-H; eluindo com 1:3 3-PrOH:hexanos(0,1% TFA)). Isolamento do componente da eluição anterior dando o composto título (4,4 mg). ¹H RMN idêntico ao produto do Exemplo 103.

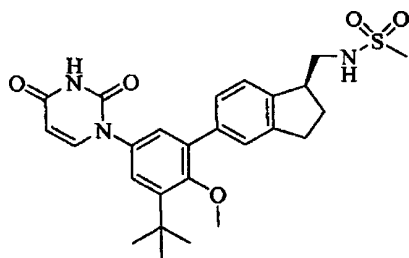
Exemplo 105. Preparação de (R)-N-(2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propan-2-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,37).



O produto do Exemplo 103 (10 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Quiralpak AD-H; eluindo com 1:3 2-PrOH:hexanos(0,1% TFA)). Isolamento do componente da eluição posterior dando o composto título (4,42 mg). ¹H RMN idêntico para o produto do Exemplo 103.

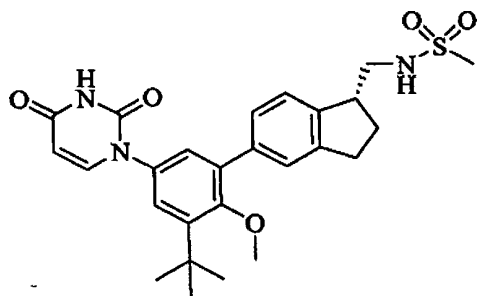
Exemplo 106. Preparação de (S)-N-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-

L0-2,9).



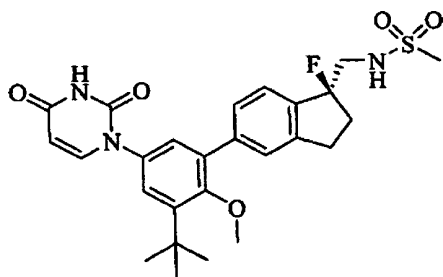
O produto do Exemplo 100, Parte F (20 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Quiralpak AD-H; eluindo com 1:4 2-PrOH:hexanos(0,1% TFA)). Isolamento do componente anterior eluído dando o composto título(5,3 mg). ¹H RMN idêntico para o produto do Exemplo A-100, Parte F.

Exemplo 107. Preparação de (R)-N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,15).



O produto do Exemplo 100, Parte F (20 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (série Quiralpak AD-H; eluindo com 1:4 2-PrOH:hexanos(0,1% TFA)). Isolamento do componente posterior eluindo dando o composto título (5,7 mg). ¹H RMN idêntico para o produto do Exemplo A-100, Parte F.

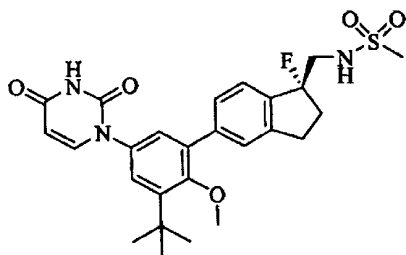
Exemplo 108. Preparação de (S)-N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,20).



O produto do Exemplo 91, Parte H foi sujeito às condições descritas no Exemplo 104 para dar o composto título. ¹H RMN idêntico para o produto do Exemplo 91, Parte H.

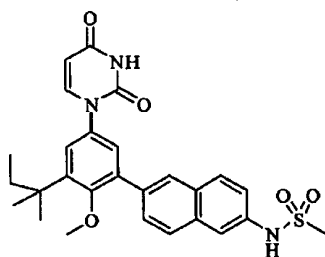
Exemplo 109. Preparação de (R)-N-((5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-

1-(2H-il)-2-metoxifenil)-1-flúor-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,10).



O produto do Exemplo 91, Parte H foi sujeito às condições descritas no Exemplo 104 para dar o composto título. ¹H RMN idêntico para o produto do Exemplo 91, Parte H.

5 Exemplo 110. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-terc-pentilfenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (composto por IB-L0-2,52).



Parte A. Preparação de 1-(3-terc-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

2-terc-Amilfenol (5,0 g, 30 mmol) foi reagido de acordo com o procedimento do Exemplo C, Parte A, Parte B, e Parte C para prover o produto título como um sólido incolor. (6,7 g, 56% produção geral em 3 passos).

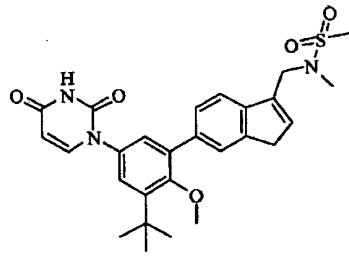
Parte B. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-terc-pentilfenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

O produto da Parte A (100 mg, 0,241 mmol), o produto do Exemplo 4A, Parte B (92 mg, 0,266 mmol), carbonato de sódio (38,4 mg, 0,362 mmol) e complexo dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paládio (II) diclorometano (9,9 mg, 0,012 mmol) foram dissolvidos em mistura de solvente tolueno (4 mL) e etanol (4 mL) o qual foi borrifado com nitrogênio por 10 minutos, então a mistura aqueceu a 85°C por 18 h. A solução foi então adicionada CH₂Cl₂ (20 mL) seguida pela 1N HCl aquoso (10 mL), a camada orgânica particionada em 3-mercaptopropil de sílica gel (100 mg) e sulfato de magnésio adicionado. A solução foi concentrada e purificada pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 3% MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente para prover o composto título como um sólido incolor (71 mg, 58%).

¹H RMN (300

MHz, DMSO-d₆): δ 11.41(s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.73(d, J=1.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.8,1.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.8,2.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.65 (dd, J=8.1,1.6Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.73 (t, J=7.5Hz, 3H).

Exemplo 111. Preparação de N-((6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil-N-metilmetanesulfonamida (composto por IB-L0-2,16).



5 Parte A. Preparação de N-metil-N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-inden-3-il)metil)metanosulfonamida. →

A uma solução do produto do Exemplo 79, Parte E (210 mg, 0,60 mmol) em THF anidro (5 mL) foi adicionado uma solução 1,0M bis(trimetilsilil)amida de lítio em tolueno (0,60 mL, 0,60 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Iodometano (0,075 mL, 1,20 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, e foi particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etila/ em hexano (10% a 25%) para dar o composto título como um sólido (125 mg, 57%).

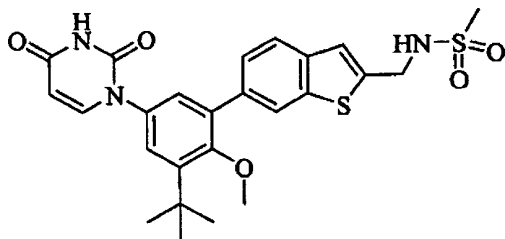
15 Parte B. Preparação de N-((6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil-N-metilmetanosulfonamida.

Uma mistura do produto do Exemplo C (60,0 mg, 0,15 mmol), o produto da Parte A (54,5 mg, 0,15 mmol), fosfato de potássio (66,9 mg, 0,315 mmol) PA-Ph (CAS 97739-46-3, 1,32 mg, 4,5 µmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (1,37 mg, 1,5 µmol) em tetrahydrofurano (3,0 mL) e água (1,0 mL) foi borrifado com N₂ por 30 minutos. A mistura foi agitada a 50°C por 2 h, e então particionada entre acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, e filtrado. O filtrado foi tratado com 3-sílica gel funcionalizada com mercaptopropil, filtrado através da celite e concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna de fase reversa C-18 em sílica gel usando um solvente gradiente de 10-100% acetonitrila em água (0,1% TFA) para dar o composto título como um sólido (19 mg, 24%). ¹H RMN (300

MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.65 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2.57 Hz, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 5.64 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 112. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzil[b]tiofen-2-il)metil)metanosulfonamida (composto por IB-L0-

2,40).



Parte A. Preparação de 6-bromobenzo[b]tiofene-2-carboxilato de etila.

A uma solução de 4-bromo-2-fluorbenzaldeído (1,02 g, 4,83 mmol) em DMSO (4 mL), foi adicionado 2-mercaptoacetato de etila (0,58 mL, 5,31 mmol), seguida pelo Et₃N (1,35 mL, 9,65 mmol), e a mistura foi aquecida a 80°C por 3 h. A mistura escura resultante foi vertida em água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10% NaCl, secos sobre em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados a vácuo para dar o composto título como um sólido amarelo claro ceroso (1,29 g, 94%).

Parte B. Preparação de (6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)metanol.

A uma solução do produto da Parte A (0,82 g, 2,88 mmol) em Et₂O (20 mL) a 0°C foi adicionada uma solução 1M de hidrato de alumínio lítio em Et₂O (3,16 mL, 3,16 mmol) gota-a-gota, e a mistura resultante foi agitada entre 5-10°C por 1h. A mistura foi tratada com 0,3 mL H₂O, 0,3 mL 15% aq. NaOH, 0,7 mL H₂O, agitada por 30 minutos, filtrada e concentrada a vácuo para dar o composto título como um sólido incolor (0,58g, 83%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-2-(bromometil)benzo[b]tiofeno.

Uma mistura do produto da Parte B (85 mg, 0,35 mmol), N-bromosuccinamida (74 mg, 0,413 mmol) e trifetilfosfina (106 mg, 0,403 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de CH₂Cl₂, lavada com água, 10% de NaHCO₃ e 10% de NaCl, seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 9:1 hexano:EtOAc para produzir o composto título como um sólido branco (96 mg, 89%).

Parte D. Preparação de N-(4-metoxibenil)metanosulfonamida.

A uma solução de (4-metoxifenil)metanamina (1,317 g, 9,60 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado cloreto de metanesulfonila (0,34 mL, 4,36 mmol) gota-a-gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de CH₂Cl₂ lavada com H₃PO₄ 1N, 10% de NaCl, seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo para dar o composto título como um sólido branco (0,84 g, 89%).

Parte E. Preparação de N-((6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-N-(4-metoxibenil)-metanosulfonamida.

Uma solução do produto da Parte D (0,223 g, 1,037 mmol) em EtOH (2 mL) e 1,0 M de NaOH (1,1 mL, 1,1 mmol) foi adicionada a uma mistura contendo o produto da Parte C

(0,317 g, 1,037 mmol) em EtOH (4 mL). A mistura resultante foi aquecida em refluxo por 1 h, e então concentrada a vácuo para dar um sólido pastoso. O resíduo foi particionado entre 40 mL de água e 40 mL de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com 1N de H₃PO₄, 10% de NaHCO₃, 10% de NaCl, seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo deixando um óleo amarelo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido incolor (0,15 g, 33%).

Parte F. Preparação de N-(4-metoxibenzil)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-2-il)metil)metanosulfonamida.

O produto da Parte E (0,15 g, 0,34 mmol) foi sujeito às condições descritas pela preparação do Exemplo 72, Parte B para dar o composto título como um sólido incolor (0,121 g, 73%).

Parte G. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)-N-(4-metoxibenzil)metanosulfonamida.

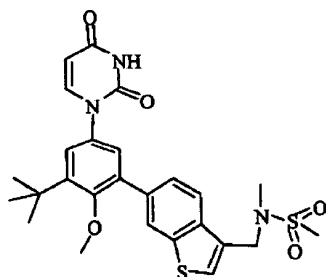
O produto da Parte F (24 mg, 0,049 mmol) foi sujeito às condições descritas pela preparação do Exemplo 72, Parte C para dar o composto título como um sólido incolor (20mg, 65%).

Parte H. Preparação do N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)metanosulfonamida.

Uma solução do produto da Parte G (14 mg, 0,022 mmol) em CH₂Cl₂ (0,3 mL) e TFA (0,3 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 4 h e então concentrada a vácuo. O resíduo foi particionado entre 10 mL de CH₂Cl₂ e 2 mL de NaHCO₃ 10% aq. e a camada orgânica foi concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com 99:1 CH₂Cl₂:MeOH para dar o composto título como um sólido incolor (5 mg, 44%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.82 - 7.97 (m, 3 H) 7.79 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.47 - 7.63 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Exemplo 113. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-N-metilmétanosulfonamida (composto por IB-L0-2,21).



Parte A. Preparação de N-((6-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-N-

metilmetanosulfonamida.

Uma mistura do produto do Exemplo 76, Parte D (0,100 g, 0,382 mmol), N-metilmetanosulfonamida (45,9 mg, 0,421 mmol) e carbonato de potássio (0,127 g, 0,918 mmol) em N,N-dimetilacetamida (5 mL). A mistura foi agitada a 80°C por 11 h, arrefecida a temperatura ambiente e particionada entre dietiléter e água (3x), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo para dar o composto título como um sólido incolor ceroso (0,128 g, quant.).

Parte B. Preparação de N-metil-N-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

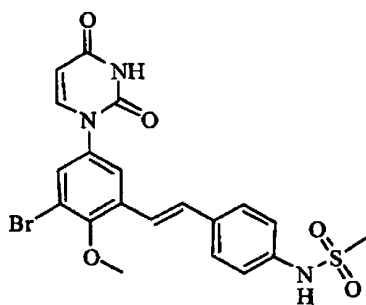
O produto da Parte A (0,128 g, 0,382 mmol) foi sujeito as condições descritas pela preparação do Exemplo 72, Parte B para dar o composto título como um sólido incolor e cristalino (0,120 g, 82%).

Parte C. Preparação de N-((6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida.

O produto da Parte B (50,6 mg, 0,133 mmol) foi sujeito às condições descritas pela preparação do Exemplo 79, Parte F para dar o composto título como um sólido incolor (61,5 mg, 88%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1 H) 8.17 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.74 - 7.85 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=8.46, 1.47 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 1.42 (s, 9 H).

Exemplo 114, Preparação de (E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,52).



Parte A. Preparação de 2-bromo-4,6-diiodofenol.

Um frasco de fundo redondo de 1L carregado com 2-bromofenol (8,65g, 50 mmol) e metanol (100 mL) para da uma solução incolor. Hidróxido de sódio (2,40 g, 60,0 mmol) foi adicionado e borrifado até os concentrados de hidróxido tinham dissolvidos. A solução foi arrefecida em um banho de água gelada e iodato de sódio (5,6 g, 37,4 mmol) foi adicionado seguido pela adição gota-a-gota de hipoclorito de sódio (17 mL, 27,5 mmol) para dar uma solução vermelha/marrom transparente e gradual precipitação de um sólido branco espesso. A adição do iodado de sódio e branquiamento foi repetido 3 vezes para dar uma mistura

laranja que foi agitada por 2 h, tratada com uma solução de tiosulfato e sódio em água (20 g em 100 mL), agitada por 15 minutos e tratada gota-a-gota com HCl concentrado para um pH constante de 1. A mistura foi agitada por 15 minutos e filtrada para coletar um sólido branco que foi lavado repetidamente com água e seca para massa constante (14,7 g, 69%).

5 Parte B. Preparação de 1-bromo-3,5-diiodo-2-metoxibenzeno.

Um franco de fundo redondo de 500 mL foi carregado com o produto da Parte A (14,7 g, 34,6 mmol), iodometano (2,70 mL, 43,3 mmol), e hidróxido de sódio (2,101 mL, 39,8 mmol) em acetona (96 mL) para dar uma solução bege. A mistura foi agitada por 24 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e cloreto de sódio saturado, seca em sulfeto de sódio, filtrado e concentrado para dar um sólido branco. O sólido foi recristalizado para hexano quente para dar um sólido branco que foi coletado pela filtração (12,3 g, 81%).

15 Parte C. Preparação de 1-(3-bromo-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com o produto da Parte B (8,09 g, 18,44 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2,273 g, 20,28 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,823 g, 3,69 mmol), iodeto de cobre (I) (0,351 g, 1,844 mmol) e fosfato de potássio (8,22 g, 38,7 mmol) em DMSO (70 mL). A mistura foi selada, borrifada com nitrogênio por 15 minutos e aquecida a 60°C por 16 h. A mistura foi particionada com acetato de etila e água. A camada orgânica foram lavada com HCl 1M, água, solução salina, seca com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratado com em sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropila (catalogo Aldrich #538086), filtrado através da celite e evaporado para dar um sólido creme (3,92 g, 50%).

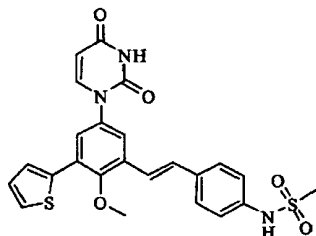
20 Parte D. Preparação de (E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

A um frasco com fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto da Parte C (846 mg, 2,0 mmol), o produto do Exemplo 41B, Part B (482 mg, 2000 mmol), fosfato de potássio (892 mg, 4,20 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (PA-Ph) (CAS 97739-46-3) (17,54 mg, 0,060 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (18,31 mg, 0,020 mmol) em THF (12,0 mL) e água (4,0 mL). O frasco foi selado e a mistura foi borrifada com nitrogênio por 5 min e agitada em temperatura ambiente por 72 h. a mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrado. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropila, filtrado e evaporado. O resíduo foi triturado com uma quantidade mínima de metanol/ CH₂Cl₂ para dar o composto título como um sólido branco (595 mg, 60%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 5.69 (dd, J=7.72, 1.50

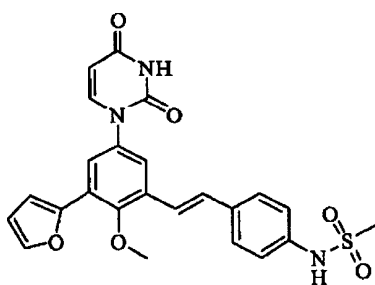
Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.35 (m, 2 H) 7.61 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 490,492 (M-H)⁺.

Exemplo 115. Preparação do (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofen-2-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,48).



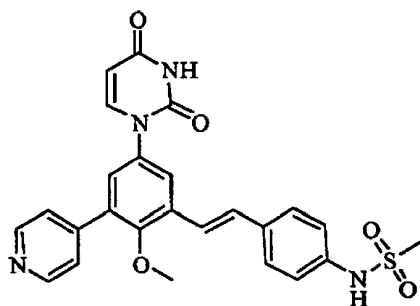
A um tubo de microondas de 5 mL foi adicionado o produto do Exemplo 114, Parte D (40 mg, 0,081 mmol), ácido tiofen-2-ilborônico (10,40 mg, 0,081 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfino)ferroceno paládio (2,65 mg, 4,06 μmol) e fosfato de potássio (34,5 mg, 0,162 mmol) em THF (3,0 mL) e água (1,0 mL). O recipiente foi selado e a mistura borrifaga por nitrogênio por 5 minutos e aquecida a 50°C por 3 h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfeto de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado através da celite e evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia de fase-reversa para dar o composto título como um sólido branco (20mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 5.70 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=5.43, 4.05 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.35 (s, 2 H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 7.83 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 9.89 (s, 1 H) 11.49 (d, J=2.21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺.

Exemplo 116. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,46).



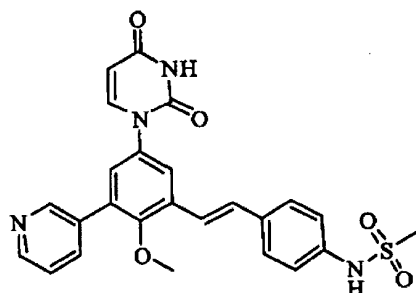
O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 115 substituindo ácido furan-2-ilborônico por ácido tiofen-2-ilborônico para dar um sólido branco (22 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=3.31, 1.84 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.82 (m, J=7.72 Hz, 2 H) 9.88 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 497 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 117. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(piridin-4-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,55).



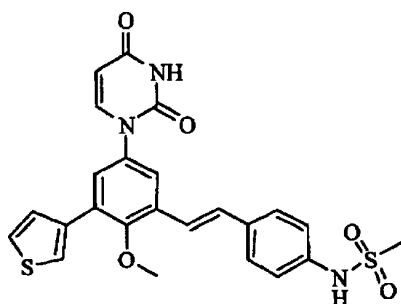
O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 115 substituindo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina for ácido tiofen-2-ilborônico para dar um sólido branco (15 mg, 38%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.03 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 5.72 (dd, $J=7.72$, 2.21 Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=4.41$ Hz, 2 H) 7.51 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 8.77 (d, $J=6.25$ Hz, 2 H) 9.90 (s, 1 H) 11.51 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

Exemplo 118. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(piridin-3-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,53).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 115 substituindo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina for ácido tiofen-2-ilborônico para dar um sólido branco (19 mg, 48%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.02 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 5.71 (dd, $J=8.09$, 2.21 Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.37 (d, $J=2.94$ Hz, 2 H) 7.47 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.63 (m, 3 H) 7.85 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 8.68 (dd, $J=4.80$ Hz, 1.47 Hz, 1 H) 8.86 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 9.89 (s, 1 H) 11.50 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

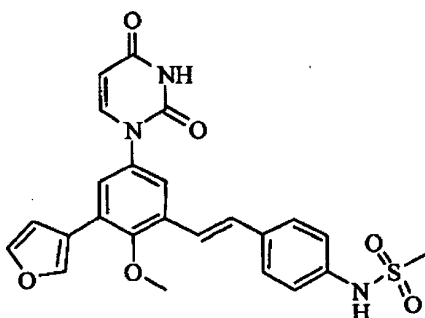
Exemplo 119. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(tiofen-3-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,47).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 115 substituindo ácido tiofen-3-ilborônico for ácido tiofen-2-ilborônico para dar um sólido branco (19 mg, 38%). $^1\text{H RMN}$

(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.02 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 5.69 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.36 (s, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 7.61 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.67 (dd, $J=5.15, 2.94$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=2.57, 0.96$ Hz, 1 H) 9.88 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 494 (M-H)+.

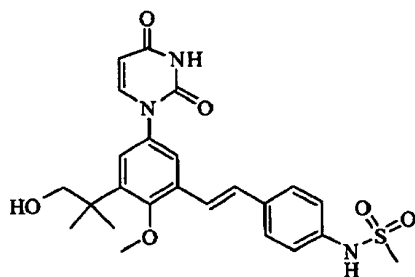
Exemplo 120. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-3-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,50).



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 115 substituindo ácido furan-3-ilborônico for ácido tiofen-2-ilborônico para dar um sólido branco (14 mg, 29%). $^1\text{H RMN}$

(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.02 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 5.69 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.05 (dd, $J=2.57, 0.90$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.34 (s, 2 H) 7.61 (m, 3 H) 7.74 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.80 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 478 (M-H)+.

Exemplo 121. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto por IB-L1-1,45).



Parte A. Preparação de ácido 2-(2-hidróxi-3,5-diiodofenil)acético.

A um frasco com fundo redondo de 250 mL foi adicionado ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (Aldrich, 3,04 g, 20 mmol) em acetonitrila (50 mL) para dar um solução incolor. N-iodosuccimida (9,00 g, 40,0 mmol) foi adicionado porção por porção por 15 minutos para dar uma solução transparente marrom/vermelha que foi agitada por 16 h. A mistura foi concentrada e o sólido resultante foi triturado em 75 mL de água e filtrado para coletar um sólido laranja que foi seco sob vácuo. O sólido bruto foi recristalizado pelo tolueno para dar um pó levemente laranja (6,0 g, 74%).

Parte B. Preparação de 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)acetato de metil.

A um frasco com o fundo redondo de 250 mL foi adicionado o produto da Parte A (6 g, 14,85 mmol), carbonato de potássio (6,16 g, 44,6 mmol), e sulfato de dimetila (4,12 g, 32,7 mmol) em acetona (49,5 mL) para dar uma suspensão marrom. A suspensão foi aquecida em refluxo por 16 h, arrefecida, concentrada e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada de EtOAc foi laçada com solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada para um óleo marrom que foi cromatografado em um cartucho de sílica de 40 g eluindo com 3:1 hexano/EtOAc para dar um óleo amarelo (6,0 g, 94%).

Parte C. Preparação de 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metila.

A um frasco de fundo redondo de 100 mL sobre nitrogênio foi adicionado o produto da Parte B (1,728 g, 4 mmol) em THF anidro (20 mL) e HMPA (2mL) para dar uma solução incolor. Iodeto de metila (1,251 mL, 20,00 mmol) foi adicionado e a solução foi arrefecida a -40°C. T-butoxido de potássio (12,00 mL, 12,00 mmol) foi adicionado gota-a-gota e a mistura foi agitada a -40 a -20°C por 30 minutos e extinto com HCl 1M para um pH de 1. A mistura foi extraída 3 x 40 mL com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavado com solução salina, seco (Na_2SO_4) e concentrado. O produto bruto foi cromatografado em flash em cartucho de sílica ISCO 40 g eluindo com 9:1 hexano/EtOAc para dar o produto bis-metilato como um óleo amarelo (1,63 g, 89%).

Parte D. Preparação de ácido 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanóico.

Uma suspensão do produto da Parte C (2,63 g, 5,72 mmol) em MeOH (40 mL) e THF (40 mL) foi tratada com hidróxido de sódio 4,0M (28 mL, 112 mmol) e aquecida a 80°C por 48 h. O solvente orgânico foi evaporado e a solução aquosa remanescente foi acidificada com HCl 1M produzindo um sólido que foi coletado por filtração, lavado com água e seco para dar o ácido carboxílico desejado (2,46 g, 96%).

Parte E. Preparação de 2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol.

Uma solução do produto da Parte D (1,00 g, 2,242 mmol) em THF (40 mL) foi tratada gota-a-gota com complexo borano THF 1,0M (20 mL, 20 mmol) e então aquecida a 50°C por 24 h. A mistura foi tratada com metanol (20 mL), deixada em refluxo por 30 minutos e concentrada. O resíduo resultante foi lavado com água, solução salina, seco com sulfato de

sódio, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (4:1) para dar o produto desejado (810 mg, 84%).

Parte F. Preparação de *tert*-butil(2-(3,5-diiodo-2-metoxifenil)-2-metilpropóxi)-dimetilsilano.

5 Uma solução do produto da Parte E (432 mg, 1.000 mmol) em DMF (5 mL) foi tratada com *tert*-butildimetilclorosilano (301 mg, 2.000 mmol), e imidazol (204 mg, 3.00 mmol) e agitada por 2 h. A mistura foi particionada entre HCl 1M e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (9:1) para dar o produto desejado (522 mg, 96%).

10 Parte G. Preparação de 1-(3-(1-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-metilpropan-2-il)-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diono.

A um frasco de fundo redondo de 50 mL foi adicionado o produto da Parte F (520 mg, 0,952 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diono (117 mg, 1,047 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (42,5 mg, 1.999 mmol), iodato de cobre (I) (18,13 mg, 0,095 mmol) e fosfato de potássio (424 mg, 1,999 mmol) em DMSO (5 mL). O recipiente foi selado, diluído com nitrogênio e então aquecido a 60°C por 24 h. A mistura foi particionada entre HCl 1M e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropila, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (3:2) para dar o produto como um sólido (285 mg, 65%).

20 Parte H. Preparação de (E)-N-(4-(3-(1-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-metilpropan-2-il)-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

A um tubo de microondas de 5 mL foi adicionado o produto da Parte G (53 mg, 0,1 mmol), o produto do Exemplo 41B, Parte B (24 mg, 0,1 mmol), fosfato de potássio (44,0 mg, 0,2 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,87 mg, 3,0 µmol) e tris(dibenzilideneacetona)paládio (0) (0,9 mg, 1 µmol) em THF (3,0 mL) e água (1,0 mL). O recipiente foi selado e a mistura foi borrifada com nitrogênio por 5 minutos e então aquecida a 50°C por 2 h. A mistura foi particionada entre HCl 1M e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado com sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (1:1) para dar um sólido (50 mg, 83%).

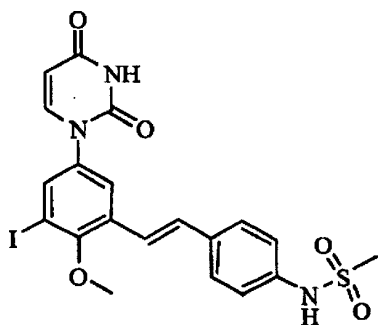
30 Parte I. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

35 A uma solução do produto da Parte H (120 mg, 0,20 mmol) em THF (5,0 mL) foi tratada com 1M TBAF (0.800 mL, 0.800 mmol) em THF e agitada por 16 h. A mistura foi particionada com água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada (3x solução salina), seca

com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com metanol 4% em CH_2Cl_2 para dar um sólido (85 mg, 88%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 3.01 (s, 3 H) 3.62 (d, $J=5.52$ Hz,

2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.67 (t, $J=5.33$ Hz, 1 H) 5.66 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.21 (m, 5 H) 7.62 (m, 3 H) 7.72 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 9.85 (s, 1 H) 11.42 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 503 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Exemplo 122. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida. (composto por IB-L1-1.51).



Parte A. Preparação de 1,3,2-triiodo-2-metoxibenzeno.

Em um recipiente pressurizado de 250 mL foi adicionado 2,4,6-triiodofenol (5 g, 10,60 mmol) em MTBE (60 mL) para dar uma solução amarela. A solução foi arrefecida em um banho de gelo e trimetilsilildiazometano 2,0 M (7,95 mL, 15,90 mmol) foi adicionado em rápidas gotas seguidas pela adição gota-a-gota de metanol (6 mL) resultando em calmo borbulhamento. O recipiente foi selado e agitado em temperatura ambiente por 4 h. A solução reagida por particionada entre EtOAc e água e a camada orgânica foi lavada com HCl 1M, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado. O EtOAc foi seco (MgSO_4), filtrada e concentrada para dar um sólido bege que foi usado sem purificação (4,8 g, 94%).

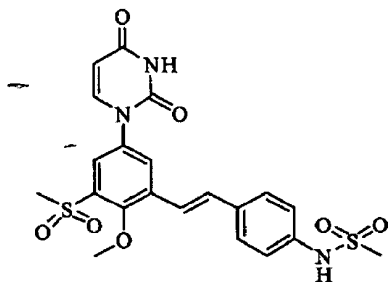
Parte B. Preparação de 1-(3,5-diiodo-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diono.

A um frasco de fundo redondo de 100 mL sob N_2 foi adicionado o produto da Parte A (3,5 g, 7,2 mmol), 1H-pirimidina-2,4-diona (0,97 g, 8,64 mmol), e fosfato de potássio tribásico (3,2 g, 15,0 mmol) em DMSO (50 mL) para dar uma suspensão incolor. N-(2-cianofenil)picolinamida (320 mg, 1,44 mmol) foi adicionada e a mistura foi borrfada com N_2 por 5 minutos. Iodato de cobre (I) (137 mg, 0,72 mmol) foi adicionado e a mistura foi borrfada novamente por 10 minutos, colocada sob N_2 e aquecida a 60°C por 18 h. A mistura foi arrefecida e particionada entre EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl, A camada aquosa foi extraída 2x com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, lavados com água, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado, seca (Na_2SO_4), tratada com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropil, filtrados e concentrados. O sólido resultante foi triturado em 2:1 hexano/EtOAc para dar um pó branco (2,2 g, 62%).

Parte C. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

Em um tubo microondas de 5 mL foi misturado o produto da Parte B (141 mg, 0,30 mmol), o produto do Exemplo 41B, Parte B (72,3 mg, 0,300 mmol), complexo dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) CH_2Cl_2 (12,25 mg, 0,015 mmol) e fosfato de potássio (70,0 mg, 0,330 mmol) em THF (3,0 mL) em água (1,0 mL). A mistura foi borrifada com nitrogênio por 5 minutos e aquecida a 50°C por 2 h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropila, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com 5% metanol CH_2Cl_2 para dar um sólido (47 mg, 29%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.02 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 4 H) 7.60 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.76 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 538 (M-H)⁺.

Exemplo 123. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-metoxissulfonil)estiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1,49).



Parte A. Preparação de 4-nitrobenzeno-2-diazo-1-óxido.

A um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado 2-amino-4-nitrofenol (6,165 g, 40,0 mmol) em ácido tetrafluorbórico 48% (15 mL). Nitrato de sódio (2,76 g, 40,0 mmol) em água (6 mL) foi adicionado gota-a-gota a 0°C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O sólido foi coletado pela filtração, lavado com ácido tetrafluorbórico em água. O sólido foi suspenso em acetona (50 mL), filtrado e seco para dar um sólido (3,31 g, 50%).

10 Parte B. Preparação de 2-(metiltio)-4-nitrofenol.

A um béquer de 1L foi adicionado o produto da Parte A (2,70 g, 16,35 mmol) em água gelada (250 g) para dar uma suspensão marrom. Cobre (0,520 g, 8,18 mmol) foi adicionado, seguido pela adição de tiometóxido de sódio (2,292 g, 32,7 mmol) em água (50 mL) lentamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi acidificado com HCl 1M produzindo um sólido que foi coletado pela filtragem e seco (2,53 g, 84%).

Parte C. Preparação de 2-(metilsulfonil)-4-nitrofenol.

A um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado o produto da Parte B (1.111 g, 6,00 mmol) em MeOH (20 mL) para dar uma suspensão marrom. Oxone (7,746 g,

12,60 mmol) em água (20 mL) foi adicionado lentamente a 0°C. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente, agitada por 1 h e particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 1% a 5% metanol em CH₂Cl₂ para dar o sólido (0,472 g, 36%).

Parte D. Preparação de 2-iodo-6-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

A um frasco de fundo redondo de 50 mL foi adicionado o produto da Parte C (470 mg, 2,164 mmol) em MeOH (10 mL) e água (2,5 mL). Monocloreto de iodo (0,130 mL, 2,60 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL) foi adicionado gota-a-gota e a mistura foi agitada em temperatura ambiente, vertida em água (200 mL) e agitada por 10 minutos. O sólido resultante foi coletado por filtração e seco (636 mg, 86%).

Parte E. Preparação de 1-iodo-2-metóxi-3-(metilsulfonyl)-5-nitrobenzeno.

A um recipiente pressurizado de 50 mL foi adicionado o produto da Parte D (630 mg, 1,836 mmol) em MTBE (6 mL) para dar uma solução amarela. A mistura foi arrefecida em um banho de gelo e trimetilsilil-diazometano 2M (1,377 mL, 2,75 mmol) foi adicionado em rápidas gotas seguido pela adição gota-a-gota de MeOH (0,4 mL) resultando em calmo borbulhamento. O recipiente foi selado e agitado em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar um sólido creme (655 mg, 100%).

Parte F. Preparação de 3-iodo-4-metóxi-5-(metilsulfonyl)anilina.

A um frasco de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte E (0,650 g, 1,820 mmol), cloreto de amônio (0,146 g, 2,73 mmol) e ferro (0,508 g, 9,10 mmol) em THF/MeOH/água (50 mL, 2/2/1). A mistura foi deixada em refluxo por 2 h, arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi particionado com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar um sólido (590 mg, 99%).

Parte G. Preparação de (E)-N-(3-iodo-4-metóxi-5-(metilsulfonyl)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

A um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto da Parte F (500 mg, 1,528 mmol) em DMF (15,0 mL). A solução foi arrefecida sobre nitrogênio a -20°C e isocianato de (E)-3-metoxiacriloila (15,28 mL, 6,11 mmol; preparada como descrito por Santana, L.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295) foi adicionado gota-a-gota. A mistura foi agitada a esta temperatura por 15 minutos, então aquecida a temperatura ambiente e agitada por 45 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada por água (3 x 50 mL), solução salina (3 x 50 mL), seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com acetato de etila/hexano para dar um sólido (425 mg, 61%).

Parte H. Preparação de 1-(3-iodo-4-metóxi-5-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

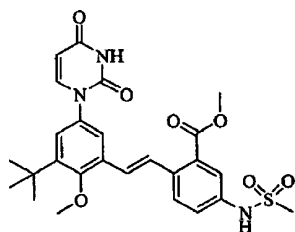
Para um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado o produto da Parte G (420 mg, 0,925 mmol) em etanol (10 mL) para dar uma suspensão. Ácido sulfúrico concentrado (1 mL, 18,76 mmol) em água (10 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 110°C por 2 h. A mistura reacional foi arrefecida, diluída com água (50 mL) e agitada por 10 minutos. O material sólido foi coletado por filtração, lavado com água e seco para dar um sólido branco (325 mg, 83%).

Parte I. Preparação de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-3-(metilsulfonyl)stiril)fenil)metanosulfonamida.

Em um tubo de microondas de 5 mL foi adicionado o produto da Parte H (63,3 mg, 0,15 mmol), fosfato de potássio (66,9 mg, 0,315 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1.315 mg, 4,50 µmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (1.374 mg, 1,500 µmol) em THF (3,0 mL) e água (1,0 mL). O recipiente foi selado e a mistura foi borrifada com nitrogênio por 5 minutos e aquecida a 50°C por 2 h. A mistura foi particionada com acetato de etila e HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, solução salina, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropila, filtrado e evaporado. O resíduo foi triturado com metanol/CH₂Cl₂ para dar um sólido (62 mg, 84%). ¹H RMN (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.72 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.26 (m, 3 H) 7.45 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 11.52 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 509 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 124. Preparação de 2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonyl)benzoato de (E)-metila (composto de IB-L1-1.7).



Parte A. Preparação de 2-((dietoxifosforil)metil)-5-nitrobenzoato de metila.

A uma solução de 2-metil-5-nitrobenzoato de metila (0,40 g, 2,05 mmol) em CCl₄ (20 mL) foi adicionado N-bromosuccinimida (365 mg, 2,05 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrila (34 mg, 0,21 mmol). A mistura resultante foi agitada em refluxo por 18 h, arrefecida a temperatura ambiente e particionada entre EtOAc (50 mL) e H₂O (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre NaSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 1:3 EtOAc:hexano como o eluente para dar o brometo como um óleo (345 mg, 61%). O óleo foi colocado em trietilfosfito (5 mL) e aqueci-

da com agitação a 120°C por 3 h. A mistura foi deixada arrefecer em temperatura ambiente, e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 5% MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente. O composto título foi obtido como um óleo (313 mg, 75%).

5 Parte B. Preparação de 2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-5-nitrobenzoato de (E)-metila.

A uma solução do produto da Parte A (360 mg, 1,09 mmol) e o produto do Exemplo 41A, Parte D (329 mg, 1,09 mmol) em CH₂Cl₂ anidra (10 mL) foi adicionado terc-butóxido de potássio (305 mg, 2,72 mmol). A solução vermelha escura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, e então derramada em HCl 1N (10 mL). A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para dar um sólido. Uma solução de sólido em cloreto de tionila (2,3 mL) foi aquecida a 85°C por 30 minutos, e o cloreto de tionila foi removido a vácuo. O resíduo foi agitado em uma mistura 2:1 de CH₂Cl₂ e MeOH (3 mL) por 30 minutos, e evaporado para secar a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando 3% MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (350 mg, 69%).

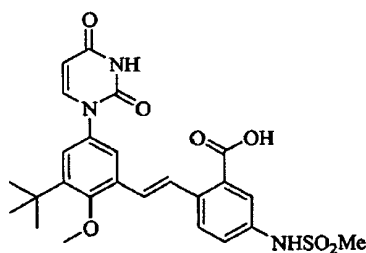
Parte C. Preparação de 2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-5-(metilsulfonamido)benzoato de (E)-metila.

A uma solução do produto da Parte B (465 mg, 0,97 mmol) em uma mistura 2:2:1 de THF:MeOH:H₂O (10 mL) foi adicionado ferro em pó (271 mg, 4,85 mmol), e cloreto de amônio (78 mg, 1,46 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C por 45 minutos, filtrada através da celite, e concentrada para secagem a vácuo. O resíduo foi combinado com cloreto de metanesulfonila (0,16 mL, 2,0 mmol) e trietilamina (0,392 mL, 4,85 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (10 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi particionada entre HCl 1N (20 mL) e CH₂Cl₂ (20 mL), e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 3% em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (270 mg, 53%). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.82

Hz, 1 H) 7.66 - 7.79 (m, 3 H) 7.52 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.44 (dd, *J*=8.64, 2.39 Hz, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 2 H) 5.65 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

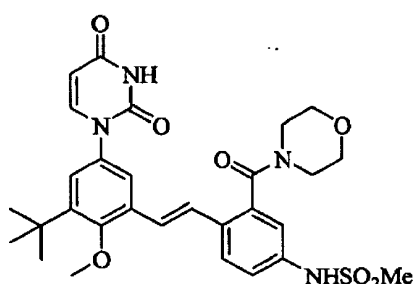
30 Exemplo 125. Preparação de (E)-2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-5-(metilsulfonamido)benzóico (composto por IB-L1-1.4).



Uma solução do produto do Exemplo 124 (55 mg, 0,104 mmol) em THF (1 mL) e NaOH aq. 1N (1 mL) foi agitada no escuro em temperatura ambiente por 1,5 h. 1N de HCl aquoso foi adicionado até pH 3, e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x 2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para dar o composto título (53 mg, 99%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (br s, 1 H) 11.40 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 10.02 (s, 1 H) 7.72 - 7.91 (m, 3 H) 7.68 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.64, 2.39 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=16.18 Hz, 1 H) 5.64 (dd, *J*=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 126. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1,23).



Parte A. Preparação de cloreto de (E)-2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-5-(metilsulfonamido)benzoil.

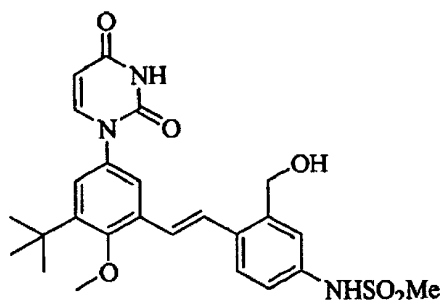
Uma solução do produto do Exemplo 125 (257 mg, 0,50 mmol) em cloreto de tionila (1,5 mL) foi aquecida a 85°C por 40 minutos e então concentrada e seca a vácuo para dar o composto título como um sólido (0,27 g).

Parte B. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida.

A uma solução do produto da Parte A (24 mg, 0,045 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1 mL) foi adicionado morfolina (0,02 mL, 0,226 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, e então particionada entre HCl aq. 1N (5 mL) e EtOAc (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 4% em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (19 mg, 71%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (d, *J*=1.84 Hz, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 7.85 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 6.99 - 7.34 (m, 5 H) 5.65 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.56 - 3.71 (m, 4 H) 3.40 - 3.51 (m, 2 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 127. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-buti-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-(hidroximetil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1,10).

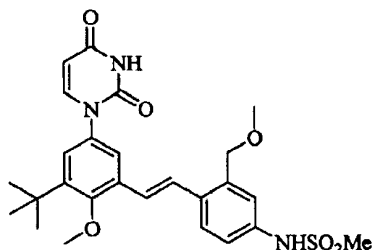


A uma solução do produto do Exemplo 126, Parte A (375 mg, 0,0705 mmol) em THF anidro (5 mL) a 0°C sobre gás N₂ foi adicionado uma solução 1,0M de terc-butoxialumínioidrato de lítio (1,8 mL, 1,8 mmol) gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos, e então deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada por 1 h.

5 A mistura foi particionada entre HCl aq. 1N (10 mL) e EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 3% em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (220mg, 63%). ¹HRMN(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (s, 1 H) 9.82 (s, 1 H) 7.73 (t, J=8.27 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 5.65 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 5.28 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 128. Preparação de (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiri)-3-(metoximetil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1, 13).

10

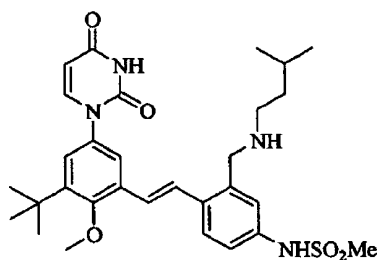


A uma solução do produto do Exemplo 127 (32 mg, 0,064 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1 mL) foi adicionado cloreto de tionila (23 µL, 0,32 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi particionada entre NaHCO₃ aq. saturado (5 mL) e CH₂Cl₂ (5 mL) e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 mL), e uma solução de NaOMe 25% em MeOH (58 µL, 0,254 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a 50°C por 2 h. A mistura foi particionada entre HCl aq. 1N (10 mL) e EtOAc (2x10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando 3% MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente para

15

20 dar o composto título (15 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 7.62 - 7.87 (m, 3 H) 7.12 - 7.39 (m, 5 H) 5.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 129. Preparação de (E)-N-4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-((isopentilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.31).



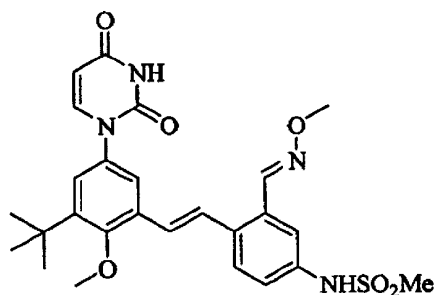
5 Parte A. Preparação de (E)-N-4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-formilfenil)metanosulfonamida.

A uma solução do produto do Exemplo 127 (0,60 g, 1,20 mmol) em DMA anidro (15 mL) foi adicionado ácido 2-iodoxibenzóico (336 mg, 1,20 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, e então particionado entre EtOAc (20 mL) e H₂O (2 x 20 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando 2% de MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente para o composto título como um sólido incolor (395 mg, 66%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.45 (s, 1H) 10.15 (s, 1H) 8.06 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.97 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.73 - 7.78 (m, 2H) 7.69 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.51 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.30 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 1.39 (s, 9H).

Parte B. Preparação de (E)-N-4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-((isopentilamino)metil)fenil)metanosulfonamida.

10 A uma solução do produto da Parte A (50 mg, 0,10 mmol) e 3-metilbutan-1-amina (12 μL, 0,10 mmol) em THF anidro (3 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (32 mg, 0,15 mmol) e AcOH (9 μL, 0,15 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 h, e então particionada entre H₂O (10 mL) e EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando 3% de MeOH em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (37 mg, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 8.80 - 8.87 (m, 1H) 7.88 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.71 - 7.77 (m, 2H) 7.41 - 7.48 (m, 1H) 7.37 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.21 - 7.29 (m, 3H) 5.67 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 4.30 - 4.38 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 2.95 - 3.04 (m, 2H) 1.49 - 1.67 (m, 3H) 1.38 (s, 9H) 0.86 (d, J=6.25 Hz, 6H).

15 Exemplo 130. Preparação de N-4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-((E)-(metoxiimino)metil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.19).

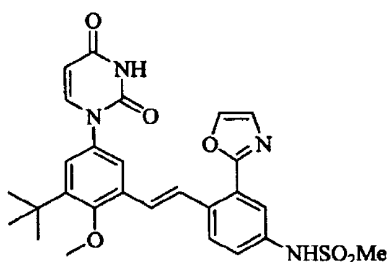


A uma solução do produto do Exemplo 129, Parte A (35 mg, 0,070 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado cloridrato de O-metoxilamina (29 mg, 0,35 mmol) e bicarbonato de sódio (30 mg, 0,35 mmol). A mistura resultante foi agitada a 70°C por 2 h. À mistura foi adicionada HCl aq. 1 N (1 mL) para dar um precipitado incolor que foi filtrado e seco para dar o composto título como um sólido incolor (24 mg, 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) - δ

5 ppm 11.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.94 (s, 1H) 8.74

(s, 1 H) 7.79 - 7.85 (m, 2 H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=16.18 Hz, 1 H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

Exemplo 131. Preparação de (E)-N-(4-(terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-(oxazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.26).

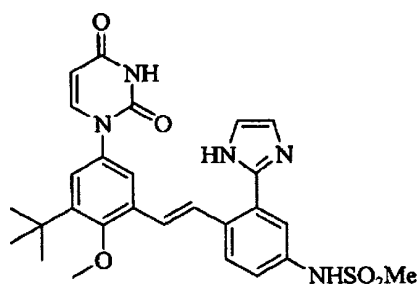


A uma solução do produto do Exemplo 126, Parte A (80 mg, 0,15 mmol) em tetra-
10 metileno sulfona (1,5 mL) foi adicionado 1H-1,2,3-triazol (10 µL, 0,17 mmol) e carbonato de potássio (73 mg, 0,53 mmol). A mistura foia aquecida por 35 min a 130°C em um reator de microondas. Após arrefecimento em temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre HCl aquoso 1 N (10 mL) e EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cro-
15 matorafia em coluna em sílica gel usando MeOH 3% em CH₂Cl₂ como o eluente para dar o composto título (37 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.10 (s, 1H)

8.29 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=16.18 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=0.74 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 2 H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

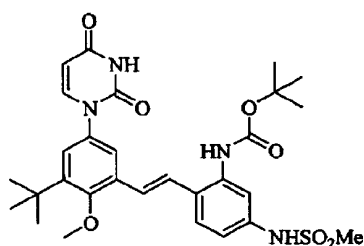
Exemplo 132. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-

1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-3-(1H-imidazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.16).



A uma solução do produto do Exemplo 129, Parte A (50 mg, 0,010 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado glicoxal (57 μ L, 0,50 mmol) e NH_4OH aquoso concentrado (70 μ L, 0,50 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. À mistura foi adicionado HCl aq. 1 N até pH = 7, e a mistura foi particionada entre H_2O (10 mL) e EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna m sílica gel usando MeOH 5% em CH_2Cl_2 como o eluente para dar o composto título (27 mg, 50%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H) 11.40 (d, $J=1.84$ Hz, 1H) 9.98 (2s, 1H) 7.89 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.38 (t, $J=2.21$ Hz, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.06 - 7.21 (m, 3 H) 5.63 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 1.37 (s, 9 H).

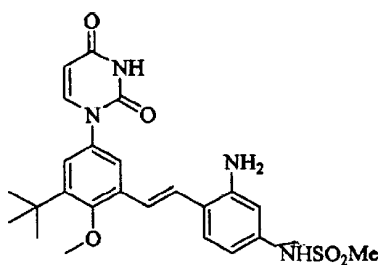
Exemplo 133. Preparação de (E)-terc-butil-2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-5-(metilsulfonamido)fenilcarbamato (composto IB-L1-1.32).



A uma solução do produto do Exemplo 125 (75 mg, 0,146 mmol) em terc-butanol (4 mL) foi adicionado difenilfosforil azida (47 μ L, 0,219 mmol) em trietilamina (31 μ L, 0,219 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80°C por 18 h. A mistura arrefecida foi particionada entre H_2O (10 mL) e EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 3% em CH_2Cl_2 como o eluente para dar o composto título (16 mg, 19%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 7.55 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.33 (m, 4 H) 7.04 (dd, $J=8.64, 2.39$ Hz, 1 H) 5.66 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H).

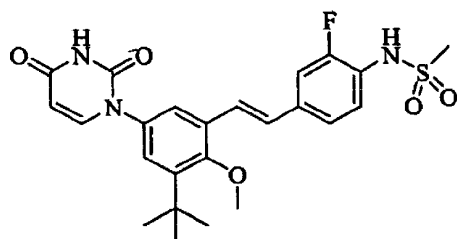
Exemplo 134. Preparação de (E)-N-(3-amino-4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-

diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1,28).



O procedimento descrito para a preparação do Exemplo 133 proveu o composto título, que foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando metanol 5% em CH₂Cl₂ como o eluente (6 mg, 9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.55 (s, 1H) 7.77 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.33 (d, J=15.81 Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.00 (d, J=16.18 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.21 Hz, 1H) 6.44 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 5.66 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 5.56 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 1.37 (s, 9 H).

Exemplo 135. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-2-fluorfenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.5).



Parte A. Preparação de (3-flúor-4-nitrofenil)metanol.

A uma solução de ácido 3-flúor-4-nitrobenzóico (2,0 g, 10,8 mmol) em THF (50 mL) a 0°C foi adicionado ao complexo BH₃.Me₂S (2,215 mL, 22,15 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 0°C por 3 h, e foi então agitada a 65°C por 18 h. À mistura arrefecida foi adicionado gelo (50 g), seguido por HCl aq. 1 N (100 mL), e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (200 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para prover o composto título como um sólido branco (1,79 g, 97%).

Parte B. Preparação de 4-(bromometil)-2-flúor-1-nitrobenzeno.

Uma solução do produto da Parte A (1,79 g, 10,46 mmol), N-bromosuccinimida (2,234 g, 12,55 mmol) e trifetilfosfina (3,29 g, 12,55 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) em THF (50 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi particionada entre H₂O (200 mL) e EtOAc (400 mL), e a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna em sílica gel usando 1:1 EtOAc:hexanos como o eluente para dar o composto título (1,14 g, 47%).

Parte C. Preparação de dietil 3-flúor-4-nitrobenzilfosfonato.

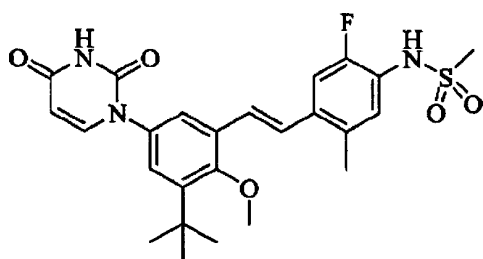
O produto da Parte B (1,25 g, 5,34 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo

Exemplo 34, Parte B para prover o produto título (0,75 g, 48%).

Parte D. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-2-fluorfenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte C (0,193 g, 0,662 mmol) foi sujeito às condições descritas pelo Exemplo 41A, Parte E, Parte F e Parte G para prover o produto título como um sólido incolor (15 mg, 5%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43(s,1H), 9.67(s,1H), 7.76(d,J=8.1Hz,1H), 7.62(m,2H), 7.41(m,2H), 7.38(m,1H), 7.23(m,2H), 5.66(dd,J=8.0,2.0Hz,1H), 3.80(s,3H), 3.05(s,3H), 1.38(s,9H).

Exemplo 136. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-2-flúor-5-metilfenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.15).



10 Parte A. Preparação de N-(4-bromo-2-flúor-5-metilfenil)metanosulfonamida.

A uma solução de 4-bromo-2-flúor-5-metilnilina (2,04 g, 10,0 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (20 mL) e piridina (3,23 mL, 40,0 mmol) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,86 mL, 11,0 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e HCl aq. 1M. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, solução salina e então seca em Na_2SO_4 . O agente secante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar o composto título como um sólido (2,80 g, 99%).

Parte B. Preparação de N-(4-etinil-2-flúor-5-metilfenil)metanosulfonamida.

A uma mistura do produto da Parte A (3,0 g, 10,63 mmol), trifenilfosfino (0,279 g, 1,06 mmol), trimetilsililacetato (6,0 mL, 42,5 mmol) e acetato de paládio (II) (0,12 g, 0,53 mmol) em trietilamina (30 mL) e tolueno (15 mL) sob N_2 foi aquecido a 80°C por 5 h. A mistura foi permitida arrefecer em temperatura ambiente, e foi particionada entre EtOAc e HCl aq. 1 M. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado e solução salina, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando um gradiente de solvente de 10% a 35% EtOAc em hexanos para dar um óleo (3,0 g, 94%). À uma solução do óleo (3,0 g, 10,0 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado NaOH aq. 1 M (21 mL, 21,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 45 min. A mistura foi particionada entre EtOAc e HCl aq. 1 M, e a camada orgânica foi lavada com solução salina e seca a Na_2SO_4 . O agente secante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar o composto título como um sólido (2,3 g,

quant.).

Parte C. Preparação de ácido (E)-5-flúor-2-metil-4-(metilsulfonamido)estirilborônico.

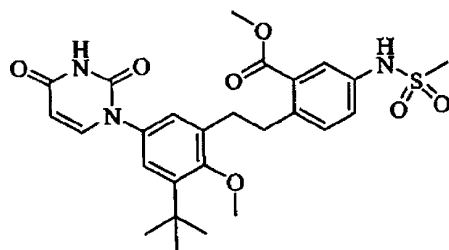
O produto da Parte B (0,20 g, 0,88 mmol) foi sujeito às condições descritas para a preparação do Exemplo 41B, Parte B para dar o composto título (42 mg, 17%).

5 Parte D. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-metoxiestiril)-2-flúor-5-metilfenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte C (40 mg, 0,15 mmol) foi sujeito às condições descritas para a preparação do Exemplo 41B, Parte I para dar o composto título (51 mg, 83%). ^1H RMN, (30 MHz,

DMSO- d_6) δ 11.42 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=11.77$ Hz, 1H) 7.20 - 7.32 (m, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

10 Exemplo 137. Preparação de 2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-5-(metilsulfonamido)benzoato de metila (composto IB-L5-2-1.1).

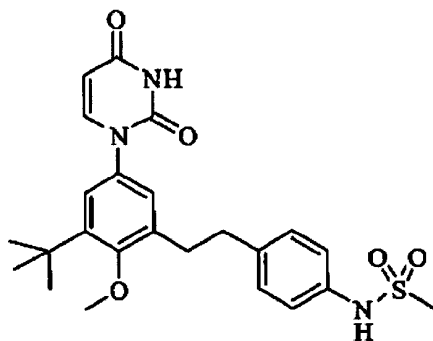


A uma solução do produto do Exemplo 124 (40 mg, 0,076 mmol) em MeOH (2 mL) e THF (2 mL) foi adicionado Pd/C 10% (20 mg) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob 1 atm de H_2 por 16 h. A mistura foi filtrada através de celite e concen-

15 trada a vácuo para dar um sólido (27,5 mg, 68%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (s, 1H) 9.88 (s, 1H) 7.61-7.71 (m, 2H) 7.28-7.36 (m,

2 H) 7.20 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 5.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.14 (dd, $J=10.30, 5.88$ Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H).

Exemplo 138. Preparação de N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)fenil)metansulfonamida (composto IB-L5-2-1.2).

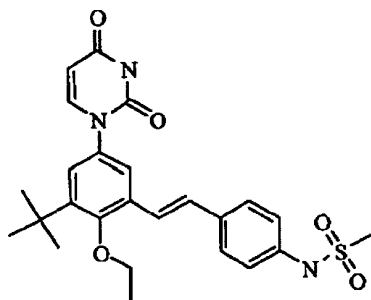


O produto do Exemplo 41B, Parte M (200 mg, 0,426 mmol) foi dissolvido em MeOH

20 (10 mL) seguido pela adição de Paládio 10% em carbono ativado (50 mg). A mistura resul-

tante foi evacuada e um balão de hidrogênio ligado, e então agitada em temperatura ambiente por 48 h. A mistura foi então filtrada através de celite e o filtrado concentrado sob vácuo para um óleo que foi dissolvido em etanol (4 mL), e então uma solução de 1 N de hidróxido de sódio aquoso (3,8 mL, 3,8 mmol) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 18 h. O etanol foi então removido sob vácuo e a solução de ácido clorídrico aquoso (4 mL) foi adicionado para acidifica a misura seguido por extração com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos e purificados por cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 5% e CH₂Cl₂ como o eluente para prover o composto título como um sólido incolor (8 mg, 41%). ¹RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 5.64 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (br s, 4H), 1.35 (s, 9H).

Exemplo 139. Preparação de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L1-1.30).



Parte A. Preparação de 2-terc-butil-4-iodofenol.

A um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado 2-terc-butilfenol (3,76 g, 25 mmol) em MeOH (50,0 mL) para dar uma solução incolor. Hidróxido de sódio (1.200 g, 30,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada até o hidróxido ser completamente dissolvido. A solução foi arrefecida a 0°C e tratada com iodeto de sódio (1,75 g, 11,6 mmol) seguido por adição gota a gota de solução de hipoclorito de sódio 10% (7,2 mL, 11,6 mmol). A adição de iodeto de sódio seguida por hipoclorito de sódio foi repetida duas vezes e a mistura foi agitada a 0°C por 30 min. A mistura foi tratada com solução p/p 10% de tiosulfato de sódio, agitada por 30 min e tratada com HCl concentrado gota a gota para um pH constante de 1. A mistura foi extraída 3x com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com solução salina, secos (MgSO₄), filtrados e concentrados. O óleo bruto foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica Isco 80 g eluindo com hexano para > 4:1 hexano/EtOAc para dar um óleo amarelo (5,2 g, 75%).

Parte B. Preparação de 2-bromo-6-terc-butil-4-iodofeno.

A um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado o produto da Parte A (4,8 g, 17,38 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoina (2,61 g, 9,13 mmol) em clorofórmio (87 mL) para dar uma solução laranja. A mistura reacional foi agitada por 2 h resultando em uma

solução preta que foi lavada com água, solução salina, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O óleo preto foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica Isco 120 g eluindo com hexano para dar um sólido rosado (4,84 g, 78%).

Parte C. Preparação de 1-bromo-3-terc-butil-2-etóxi-5-iodobenzeno.

5 A um frasco de fundo redondo de 50 mL foi adicionado o produto da Parte B (888 mg, 2,5 mmol), iodeto de etila (409 mg, 2,63 mmol), e carbonato de potássio (415 mg, 3,00 mmol) em acetona (12 mL) para dar uma suspensão verde. A mistura foi aquecida em refluxo por 16 h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução salina, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para dar um óleo vermelho. O óleo foi cromatografado em flash em um cartucho de sílica Isco 40 g eluindo com hexano para dar um óleo claro (820 mg, 86%).

Parte D. Preparação de 1-(3-bromo-5-terc-butil-4-etoxifenil)pirimidina-2,4(1H-3H)-diona.

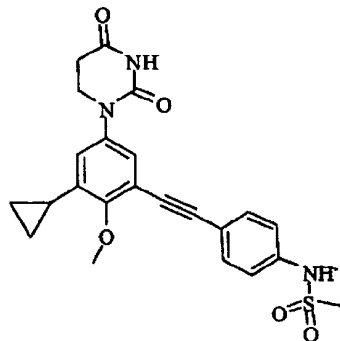
15 Em um tubo de microondas de 20 mL sob fluxo de nitrogênio foi adicionado o produto da Parte C (0,4 g, 1,044 mmol), 1H-pirimidina-2,4-diona (0,140 g, 1,253 mmol), e fosfato de potássio tribásico (0,465 g, 2,193 mmol) em DMSO (5 mL) para dar uma suspensão incolor. N-(2-cianofenil)picolinamida (0,047 g, 0,209 mmol) foi adicionado e a mistura foi borrifada com nitrogênio por 10 min. Iodeto de cobre (I) (0,020 g, 0,104 mmol) foi adicionado e a mistura foi borrifada uma vez novamente por 10 min, colocada sob nitrogênio e aquecida a 20 60°C por 18 h. A mistura foi arrefecida e particionada entre EtOAc e água ajustando o pH para 1 com HCl. A camada aquosa foi extraída 2x com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, lavados com água, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), agitada com 3-mercaptopropil funcionalizado com sílica por 1 h, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em um cartucho de sílica Isco 12 g 25 eluindo com MeOH 2% em CH_2Cl_2 para dar um pó branco (266 mg, 69%).

Parte E. Preração de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-etoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

30 Uma mistura do produto da Parte D (55,1-mg, 0,15 mmol), o produto do Exemplo 41B, Parte B (36,2 mg, 0,150 mmol), fosfato de potássio tribásico (63,7 mg, 0,300 mmol) e dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (4,89 mg, 7,50 μmol) em THF (3 mL) água (1 mL) foi borrifada por 10 min com nitrogênio, e então selada e aquecida a 50°C por 4 h. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída em EtOAc. A camada EtOAc foi lavada com HCl 1 M, NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, seca (Na_2SO_4) e tratada simultaneamente com mercaptopropil sílica gel, filtrada e concentrada. O produto bruto foi 35 purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando MeOH 2% em CH_2Cl_2 como o eluente para dar o composto título como um sólido (40 mg, 55%) m.p. 265-266°C. ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.66 (m, 3 H) 7.17 - 7.27 (m, 5 H) 5.65 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 3.89 (q, $J=6.74$ Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 1.45 (t, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.39 (s, 9 H).

Exemplo 140. Preparação de N-(4-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.23).



Parte A. Preparação de 3-bromo-2-metóxi-5-nitrobenzaldeído.

Em uma garrafa de pressão de tamanho apropriado foi colocado 3-bromo-2-hidróxi-5-nitrobenzaldeído comercialmente disponível (2,46 g, 10,00 mmol), iodometano (6,23 mL, 100 mmol), óxido de prata (2,317 g, 10,00 mmol) e acetonitrila (50 mL). A garrafa foi selada e aquecida com agitação a 50°C por 2 h. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e o filtrado concentrado para dar um resíduo sólido que foi triturado com hexano, coletado por filtração e seco. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel (hexano-etilacetato) para dar o composto título (1,2 g, 46%).

Parte B. Preparação de 3-ciclopropil-2-metóxi-5-nitrobenzaldeído.

O produto da Parte A (0,65 g, 2,50 mmol) foi combinado com ácido borônico ciclopropila (0,279 g, 3,25 mmol), fosfato de potássio (1,85 g, 8,75 mmol), tricicloexilfosfina tetrafluorborato (0,092 g, 0,250 mmol), acetato de paládio (II) (0,028 g, 0,125 mmol) e tolueno-água, 20:1 v/v (12 mL) em um tubo de microondas. A mistura reacional foi borrifada com nitrogênio por 5 min e então aquecida a 100°C em um reator de microondas por 20 min. A mistura foi subsequentemente particionada com acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com solução salina e concentrada para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel (hexano-etilacetato) para fornecer o composto título como um sólido branco (0,47 g, 85%).

Parte C. Preparação de 1-ciclopropil-3-etnil-2-metóxi-5-nitrobenzeno.

O produto da Parte B (0,20 g, 0,904 mmol) foi reagido com 1-diazo-2-oxopropil fosfonato (0,182 g, 0,949 mmol), preparado pelo método de Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989), como descrito no Exemplo 44 Parte G. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila - hexanos) para dar o composto título como um óleo amarelo claro que cristaliza em repouso (0,155 mg, 79%).

Parte D. Preparação de N-(4-((3-ciclopropil-2-metóxi-5-

nitrofeinl)etnil)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte C (0,155 g, 0,712 mmol) foi combinado em um frasco de fundo redondo com N-(4-iodofenil)metanosulfonamida (0,212 g, 0,712 mmol), preparado como no Exemplo 43, Parte F substituindo 4-iodoanilina por 4-iodo-3-metilanilina. A esta mistura
5 foi adicionado iodeto de cobre (I) (10,31 mg, 0,054 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (II) (0,034 g, 0,048 mmol), trietilamina (0,496 mL, 3,56 mmol) e acetonitrila anidra (14 mL). Um condensador de refluxo foi ligado e a mistura foi borrifada com nitrogênio por 5 min e então aquecida sob nitrogênio em um banho de óleo a 80°C por 1 h. a
10 mistura reacional foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etila – hexanos para dar o composto título como um sólido amarelo (0,1887 g, 68,6%).

Parte E. Preparação de N-(4-((5-amino-3-ciclopropil-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida.

O produto da Parte D (0,184 g, 0,475 mmol) foi combinado com ferro (0,133 g, 2,38 mmol) e cloreto de amônio (0,050 g, 0,932 mmol) em um frasco de fundo redondo. A
15 este foi adicionado etanol (1 mL), tetraidrofurano (THF) e água (2 mL), e a mistura resultante aquecida com agitação vigorosa sob nitrogênio a 80°C em um banho de óleo em um total de 4,5 h. No término do aquecimento a mistura reacional foi filtrada através de membrana de areia e celite. A membrana filtro foi lavada com THF, e os filtrados combinados concentra-
20 dos a vácuo. O resíduo foi particionado entre água e diclorometano. Os orgânicos foram lavados com água e então secos (MgSO₄) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com acetato de etila – hexanos para dar o composto título como um óleo âmbar (0,1098 g, 65%).

Parte F. Preparação de N-(4-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida.
25

O produto da Parte E (0,1098 g, 0,308 mmol) foi reagido com ácido acrílico (1,27 mL, 18,48 mmol) como descrito no Exemplo 43 Parte E. O produto bruto em ácido acrílico foi reagido com uréia (0,094 g, 1,558 mmol) e ácido acético glacial (1,3 mL) então aquecido sob nitrogênio a 120°C em um banho de óleo por onze horas. A mistura reacional foi con-
30 centrada a vácuo e diluída com água. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavada com água e seca a vácuo para dar o composto título como um sólido amarelo (0,0877 g, 63%). Purificação por cromatografia em sílica gel usando acetato de etila – hexano entãoo diclorometano-metanol deu material analítico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H)

10.08 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.26 (dd, *J*=5.52, 2.94 Hz, 3 H) 6.84 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.73 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 2.68 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.16 (s, 1 H) 0.94 – 1.03 (m, 2 H) 0.63 – 0.74 (m, 2 H).

Os seguintes compostos foram preparados usando a discussão acima:

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)etilideno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.2). ^1RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.39 (s, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 10.12 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-3,5-diflúor-2'-metóxi-bifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.3). ^1RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.34 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 11.39 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-3-flúor-2'-metóxi-bifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.4). ^1RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.45 (m, 2 H) 7.94 (t, J=8.09 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 11.32 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2'-4-dimetóxi-bifenil-3-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.5). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.39 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 7.12 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.22 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H) 11.05 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2,3-diflúor-2'-metoxibifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.6). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.41 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.71 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.74 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H) 11.44 (s, 1 H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-3-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.7). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.39 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.73 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H).

(Z)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-3-il)etilideno)metanosulfonidrazida (composto IA-L0-1.8). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.39 (s, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 2.70 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.79 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 10.11 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H).

N-(3-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-oxazol-5-il)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L0-1.9).

1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(5-(3-nitrofenil)oxazol-2-il)-fenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L0-1,10).

5 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(5-(4-nitrofenil)oxazol-2-il)-fenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L0-1,11).

N-(3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-1.2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.43 (2, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.32 (s, 3H) 5.82 (dd, $J=8.09$, 2.21 Hz, 1H) 6.79 (s, 1H) 7.14 (d, $J=2.94$ Hz, 1H) 7.21 (d, $J=2.57$ Hz, 1H) 7.28 (d, 2H) 7.35 (d, $J=8.09$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 8.31 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-flúor-2'-metoxibifenil-4-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-1.3). ^1H MRN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 1 H) 11.33 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.78 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.59 (m, 2 H) 7.35 (s, 2 H) 5.65 (dd, $J=7.91$, 2.02 Hz, 1 H) 3.20 - 3.44 (m, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H).

N-(2-(3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)etil)metanosulfonamida (composto IB-L0-1.4). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.43 (s, 9H) 2.86-2.99 (m, 2H) 2.91 (s, 3H) 3.31 (s, 3H) 3.38-3.51 (m, 2H) 5.80 (dd, $J=8.09$, 2.21 Hz, 1H) 7.12 (d, $J=2.57$ Hz, 1H) 7.21 (d, $J=2.57$ Hz, 1H) 7.26-7.32 (m, 1H) 7.35 (d, $J=8.09$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 7.78 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 8.15 (s, 1H).

(E)-N'-((1-(3-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metóxi-bifenil-4-il)etilideno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-1.5). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.40 (s, 1 H) 10.13 (s, 1 H) 7.88 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.78 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.29 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 5.64 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H).

(E)-N'-((3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)2',4-dimetóxi-bifenil-3-il)metileno)metanosulfonidrazida (composto IB-L0-1.6) ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1 H) 11.05 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.41 - 7.66 (m, 1 H) 7.00 - 7.37 (m, 3 H) 5.63 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H).

N-(3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil-4-il)carbamoil)metanosulfonamida (composto IB-L0-1.7). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 9H) 2.50 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 5.63 (dd, $J=7.91$, 2.02 Hz, 1H) 7.23 (d, 2H) 7.38-7.63 (m, 5H) 7.76 (d, $J=8.09$ Hz, 1H) 8.95 (s, 1H) 10.46 (s, 1H) 11.39 (d, $J=2.21$ Hz, 1H).

N-(3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metoxibifenil carbamo-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-1.8). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 9H)

3.03 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 5.65 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H) 7.27-7.36 (m, 2H) 7.73 (dd, $J=28.31$, 8.09 Hz, 4H) 8.01 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 9.65 (s, 1H) 10.82 (s, 1H) 11.41 (s, 1H).

(E)-N'-(1-(3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metóxi bifenil-3-il)-etilideno)metanosulfonoidrazida (composto IB-L0-1.9). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.40 (s, 1 H) 10.12 (s, 1 H) 7.82 - 7.99 (m, 1 H) 7.62 - 7.82 (m, 2 H) 7.35 - 7.71 (m, 2 H) 7.30 (s, 2 H) 5.64 (dd, $J=7.91$, 2.02 Hz, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H).

(E)-N'-(1-(3'-terc-butil-5'-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2'-metóxi bifenil-3-il)metileno)metanosulfonoidrazida (composto IB-L0-1.10). ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (s, 9H) 3.19 (s, 3H) 3.31 (s, 3H) 5.44 (s, 1H) 5.82 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 7.17 (d, $J=2.57$ Hz, 1H) 7.24 (d, $J=2.57$ Hz, 1H) 7.36 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 7.48 (t, $J=7.72$ Hz, 1H) 7.63 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.32 (s, 1H).

N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (composto IA-L0-2.10). ^1H RMN (300

MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 2.73 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.48 (s, 3 H) 3.56 (s, 6 H) 3.83 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 4.05 (s, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.46$, 1.84 Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H)

N-((6-(3-terc-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)fenil)benzo[b]tiefen-3-il)metil)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.35). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.95 (s, 3 H) 4.44 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 5.68 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.46 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.62 (t, $J=6.07$ Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.83 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.01 (m, 2 H) 11.46 (s, 1 H).

1-(3-terc-butil-5-(2-clorobenzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IB-L0-2.38). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 9H) 3.24 (s, 3H) 5.65 (dd, $J=8.09$, 2.21 Hz, 1 H) 7.34 (s, 2 H) 7.73 (dd, $J=8.64$, 1.65 Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.30 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 11.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H)

N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-6-il)metanosulfonamida (composto IB-L0-2.48).

1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(1-oxo-2,3-diidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IB-L0-2.50).

N,N'-(6,6'-(5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-2-metóxi-1,3-fenileno)bis(naftaleno-6,2-diil))dimetanosulfonamida (composto IB-L0-2.76). ^1H RMN (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 3.08 (s, 6 H) 3.13 (s, 3 H) 5.72 (d, J=8.18 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 2 H) 7.59 (s, 2 H) 7.79 (m, 4 H) 7.96 (m, 5 H) 8.14 (s, 2 H) 10.05 (s, 2 H) 11.48 (s, 1 H).

(E)-N-(4-(1-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)prop-1-en-2-il)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.6). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s,

3 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 9.78 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

5 (Z)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.10). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 6.92 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 6.54 - 6.67 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.57 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 2.60 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 1.34 (s, 9 H).

(E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)-N-(metilsulfonil)acetamida (composto IA-L1-1.11). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 3 H) 7.25 (d, J=16.55 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 3.74 - 3.85 (m, 5 H) 3.54 (s, 3 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

10 (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-terc-butil-4-metoxifenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L1-1.13). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 5.34 (s, 1 H) 6.57 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 7.07 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.17 (s, 2 H) 7.30 (d, J=8.09 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

15 (Z)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.20). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.6Hz, 2H), 7.13 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.25 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 2H), 9.80(bs, 1H), 10.30 (s, 1H).

N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorvinil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L1-1.21). (mistura racêmica (1:1) dos compostos IA-L1-1.4 e IA-L1-1.5).

20 (E)-1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(4-nitroestiril)fenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L1-1.22).

1-{3-terc-butil-5-[(Z)]-2-cloro-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4-metóxi-fenil}-diidro-pirimidina-2,4-diona (composto IA-L1-1.23).

1-{3-terc-butil-4-metóxi-5-[(E)]-2-(4-nitro-fenil)-propenil-fenil}-diidro-pirimidina-2,4-

diona (composto IA-L1-1.24).

1-{3-terc-butil-4-5-[(E)]-2-(4-nitro-fenil)-vinil-fenil}-diidro-pirimidina-2,4-diona (composto IA-L1-1.25).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 2.70 - 2.77 (m, 2 H) 3.84 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.49 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 7.89 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 8.25 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 10.40 (s, 1 H)

5 N-(4-[(E)-2-[3-terc-butil-5-(dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil]-3-metóxi-fenil)-metanosulfonamida (composto IA-L1-1.27). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm

10.33 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 7.64 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 2 H) 7.12 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.85 (dd, $J=8.46, 1.84$ Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.78 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 1.37 (s, 9 H)

N-(4-[(E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil]-3-formil-fenil)-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.6). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-D₆) δ

10 ppm 1.39 (s, 9 H) 3.07 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 5.66 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=16.18$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.64, 2.39$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 2 H) 7.97 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=16.18$ Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 11.43 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H)

10 N-[4-[(E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil]-3-(hidroxiimino-metil)-fenil]-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.8). $^1\text{H RMN}$ (300

MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9 H) 3.03 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 5.66 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=15.81$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J=8.64, 2.39$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=16.18$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.73 - 7.83 (m, 3 H) 8.64 (s, 1 H) 9.96 (s, 1 H) 11.42 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 11.50 (s, 1 H).

15 2-[(E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-N-(2-metóxi-etil)-benzamida (composto IB-L1-1.9). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.38 (s, 9 H) 3.05 (s, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 4 H) 3.78 (s, 3 H) 5.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 2 H) 7.28 (dd, $J=8.46, 2.21$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.49 (t, $J=5.15$ Hz, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 11.42 (s, 1 H).

20 Etil éster do ácido 2-[(E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzóico (composto IB-L1-1.11). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 3.05 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.33 (q, $J=7.23$ Hz, 2 H)

5.65 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 7.46 (dd, $J=8.64, 2.39$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.81 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 11.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

N-(4-((E)-2-[3-terc-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.12). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.49 (s, 9 H) 3.02 (s, 3 H) 5.69 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.22 (m, 3 H) 7.41 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=16.18$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.78 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H).

5 2-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N,N-dimetil-benzamida (composto IB-L1-1.14). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9 H) 2.76 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 5.64 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=16.55$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.27 (dd, $J=8.64, 2.39$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 11.39 - 11.43 (m, 1 H).

10 2-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida (composto IB-L1-1.17). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.38 (s, 9 H) 2.77 (d, $J=4.41$ Hz, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.64 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.33 (m, 5 H) 7.43 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.37 (q, $J=4.41$ Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H) 11.40 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

15 2-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-N-(1,1-dioxo-tetraidro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-5-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida (composto IB-L1-1.18). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9 H) 2.17 - 2.47 (m, 2 H) 2.70 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.15 - 3.31 (m, 2 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 5.37 (dt, $J=17.74, 8.96$ Hz, 1 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=16.18$ Hz, 1 H) 7.05 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 3 H) 7.50 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.38 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H).

N-(4-((E)-2-[3-terc-butil-5-(5-cloro-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.20). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6)

δ ppm 11.31 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H) 7.53 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.17 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.01 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.53 - 6.71 (m, 2 H) 5.56 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 1.35 (s, 9 H)

2-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-5-

metanosulfonilamino-benzamida (composto IB-L1-1.21). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9 H) 3.07 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 5.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.34 (m, 5 H) 7.43 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

5 N-(3-(azetidina-1-carbonil)-4-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]vinil)-fenil)-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.22). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9 H) 3.07 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 5.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.34 (m, 5 H) 7.43 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

2-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-(2-metóxi-etil)-N-benzamida (composto IB-L1-1.24). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9 H) 2.81 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.29 (t, $J=5.33$ Hz, 1 H) 3.39 (t, $J=4.96$ Hz, 1 H) 3.62 (t, $J=4.78$ Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 5.68 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 3 H) 7.49 (dd, $J=16.55, 2.57$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 7.83 - 7.94 (m, 1 H).

10 N-(4-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-3-isopropoximetil-fenil)-metanosulfonamida (composto IB-L1-2.25). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (d, $J=5.88$ Hz, 6 H) 1.38 (s, 9 H) 3.01 (s, 3 H) 3.69 (dt, $J=12.13, 6.07$ Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.59 (s, 2 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.29 (m, 4 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.59 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 9.86 (s, 1 H) 11.43 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

15 N-[4-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-metaosulfonamida (composto IB-L1-1.27). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9 H) 1.73 - 1.89 (m, 4 H) 3.03 - 3.12 (m, 5 H) 3.51 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 5.64 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.08 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.46 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 10.01 (s, 1 H) 11.41 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H).

N-[4-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-3-(3-hidróxi-azetidina-1-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.29). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9 H) 2.78 - 2.85 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.50 - 3.58 (m, 2 H) 3.71 (s, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.19 (td, $J=12.41, 6.07$ Hz, 1 H) 5.29 (d, $J=6.25$ Hz, 1 H) 5.66 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H) 7.20 (t, $J=2.21$ Hz, 2 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.63 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 11.42 (s, 1 H).

20 N-[4-((E)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.33). ^1H RMN (500

MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9 H) 1.72 - 1.95 (m, 4 H) 2.84 (s, 2 H) 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.86 - 4.23 (m, 2 H) 5.63 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=15.63 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 7.47 (d, J=16.11 Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.61 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=6.35 Hz, 1H) 9.42 (s, 1H) 10.88 (s, 1H)

N-[4-((Z)-2-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metóxi-fenil]-vinil)-fenil]-metanosulfonamida (composto IB-L1-1.34). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

11.31 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H) 7.53 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 6.53 - 6.71 (m, 2 H) 5.56 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 1.35 (s, 9 H)

5

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etnil)fenil)-metanosulfonamida (composto IA-L2-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm

1.30 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.39 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.08 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H)

10

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etnil)-3-metil-fenil)-metanosulfonamida (composto IA-L2-1.2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm

1.30 (s, 9 H) 2.44 (s, 3 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.07 (dd, J=8.46, 1.47 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.39 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 7.48 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H)

1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-(feniletinil)fenil)diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (composto IA-L2-1.4). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.36 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 3 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H).

15

N-(3-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.7). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.36 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 7.23 - 7.35 (m, 3 H) 7.35 - 7.46 (m, 3 H) 9.94 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

20

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.8). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 7.25 (dd, J=5.52, 2.94 Hz, 3 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 10.09 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-2-metilfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.10). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (s, 9 H) 2.32 (s, 3 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.32 - 7.44 (m, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H)

5 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-3-etilfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.11). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 - 1.28 (m, 3 H) 1.36 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.81 (q, J=7.72 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 7.10 (dd, J=8.27, 2.02 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 10.01 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H).

10 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-3-fluorfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.12). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 6.98 - 7.20 (m, 2 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=8.27 Hz, 1 H) 10.37 (s, 2 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-2-fluorfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.13). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.42 - 7.61 (m, 3 H) 9.89 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

15 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.14). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.21 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=4.60, 2.39 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 10.32 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-2-clorofenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.15). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 7.29 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H)

20 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)-3-metoxifenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.16). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.35 (s, 9 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.77 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 6.79 - 6.89 (m, 1 H) 6.91 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-(trifluormetoxi)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.17). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 3 H) 10.06 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

5 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-(trifluormetil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.19). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1.35 (s, 9 H) 2.72 (d, J=6.62 Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.78 (s, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.57 - 7.73 (m, 1 H) 7.80 - 7.94 (m, 2 H) 9.62 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-flúor-5-metilfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.20). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ

10 ppm 1.36 (s, 9 H) 2.45 (s, 3 H) 2.71 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=11.03 Hz, 1 H) 9.80 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H)

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-cloro-2-fluorfenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.21). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1.36 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.08 (s, 3 H) 7.31 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

15 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-flúor-5-(trifluormetil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.22). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=10.66 Hz, 1 H) 10.27 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H)

N-(6-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-5-metilpiridin-3-il)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.24). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.36 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

20 2,2,2-trifluoracetato de N-(5-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-piridin-2-il)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.26). ¹H RMN

(300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.78 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 7.01 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.82, 2.21$ Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 10.93 (s, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-1-naftalen-1-il)metanosulfonamida (composto IA-L2-1.21). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.39 (s, 9 H) 2.73 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.82 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 4.13 (s, 3 H) 7.32 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.72 (m, 2 H) 7.87 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.41 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H).

5 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-metilfenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1. 1). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm

1.36 (s, 9 H) 2.46 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 5.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=8.27, 2.02$ Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H) 11.42 (s, 1 H)

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1. 2). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm

10 (s, 9 H) 3.12 (s, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.46, 2.21$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 11.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H)

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-2-fluor-5-metilfenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1. 3). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- D_6) δ

15 ppm 1.36 (s, 9 H) 2.45 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.36 (m, 2 H) 7.48 (d, $J=10.66$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 9.81 (s, 1 H) 11.43 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H)

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-2,6-difluorfenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.4). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm

1.36 (s, 9 H) 3.10 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 5.66 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.58 (m, 3 H) 7.74 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 9.74 (s, 1 H) 11.44 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H)

20 N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-2-fluor-5-trifluormetil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.5). ^1H RMN (300 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 3.17 (s, 3 H) 4.07 (s, 3 H) 5.66 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=10.66$ Hz, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 11.43 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H)

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-etnil-3-hidroxifenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.6). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 3.04 (s, 3 H) 4.12 (s, 3 H) 5.64 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 6.68 (dd, $J=8.46, 2.21$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 9.97 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 11.41 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H).

5 2-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-etnil-5-(metilsulfonamido)benzoato de metila (composto IB-L2-1.7). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 3.09 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.46 (m, 2 H) 7.74 (m, 3 H) 10.30 (s, 1 H) 11.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

N-(6-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-piridin-3-il)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.8). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 3.13 (s, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=1.47$ Hz, 2 H) 7.75 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 11.43 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

10

N-(5-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-piridin-2-il)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.9). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 3.38 (s, 3 H) 4.12 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=8.09, 2.21$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 11.43 (s, 2 H).

15

N-3-terc-butil-4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.10). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 1.49 (s, 9 H) 3.06 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 5.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.13 (dd, $J=8.27, 2.02$ Hz, 1 H) 7.30 (dd, $J=6.80, 2.39$ Hz, 2 H) 7.43 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 10.01 (s, 1 H) 11.41 (s, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.11). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 3.11 (s, 3 H) 3.19 (t, $J=4.92$ Hz, 2 H) 3.50 (t, $J=4.95$ Hz, 2 H) 3.65 (m, 4 H) 4.01 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.42 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 11.43 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H).

20

N-(2-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-5-

(metilsulfonamido)fenil)acetamida (composto IB-L2-1.12). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.36 (s, 9 H) 2.10 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 5.66 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 7.04 (dd, $J=8.46, 2.21$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.53 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 9.50 (s, 1 H) 10.13 (s, 1 H) 11.44 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H).

N-(4-((5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)etnil)-3-metilfenil)metanosulfonamida (composto IB-L2-1.15). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

5 2.46 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=8.46, 2.19$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.47 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H).

N-(4-((3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-naftalen-1-il)metanosulfonamida (composto IB-L2-2.1). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.40 (s, 9 H) 3.08 (s, 3 H) 4.17 (s, 3 H) 5.67 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.71 (m, 3 H) 7.78 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H) 11.45 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-metil-N-fenilbenzamida (composto IA-L3-1.1) ^1H RMN
(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (s, 9 H) 2.53 - 2.61 (m, 5 H) 3.28 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 6.69 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 3 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 10.22 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-metil-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.2) ^1H RMN
(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (s, 9 H)

15 2.57 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.33 - 3.45 (m, 5 H) 6.68 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=8.82$ Hz, 3 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H) 9.76 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-fenilbenzamida (composto IA-L3-1.3) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO d_6) δ 1.39 (s, 9 H) 2.74 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 3.79 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.20 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 3 H) 7.64 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 13.27 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(N-metilmetsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.4) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.39 (s, 9 H) 2.74 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.79 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.38 - 7.49 (m, 3 H) 7.69 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.51 (s, 1 H) 13.21 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.5) ¹H
RMN

5 (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.74 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.79 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.03 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.30 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.90 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H) 13.20 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(2-metilpropilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.7) ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (d, *J*=6.62 Hz, 6 H) 1.39 (s, 9 H) 2.14 (ddd, *J*=19.76, 13.14, 6.80 Hz, 1 H) 2.73 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.98 (d, *J*=6.25 Hz, 2 H) 3.78 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.22 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.40 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 9.80 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H) 13.30 (s, 1 H).

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(2,2,2-trifluoretilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.9) ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.73 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.78 (t, *J*=6.43 Hz, 2 H) 4.52 (q, *J*=9.44 Hz, 2 H) 7.25 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.40 (d, *J*=1.84 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.45 (d, *J*=2.57 Hz, 2 H) 13.28 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(fenilsulfonamido)benzamida (composto IA-L3-1.10) ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.72 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.76 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.11 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.52 - 7.64 (m, 3 H) 7.76 (d, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.83 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 10.29 (s, 1 H) 10.37 (d, *J*=1.84 Hz, 2 H) 13.21 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(3-(metilsulfonamidometil)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.11) ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.74 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.79 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 4.18 (d, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.18 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 2 H) 7.57 - 7.66 (m, 3 H) 7.93 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H) 13.27 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(fenilmetil-sulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.12) ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H)

2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 7.22 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.34 - 7.44 (m, 4 H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 9.87 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H) 13.32 (s, 1 H).

5

3-terc-butil-N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamido)fenil)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxibenzamida (composto IA-L3-1.13) ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ

1.38 (s, 9 H) 2.22 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.77 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 13.19 (s, 1 H).

10

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(2-morfolinoetilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.14) ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s,

9 H) 2.25 - 2.37 (m, 4 H) 2.63 - 2.81 (m, 4 H) 3.20 - 3.29 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 4 H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 7.25 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=9.19 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H) 13.30 (s, 1 H).

15 Ácido 2-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzamido)fenil)-acético (composto IA-L3-1.15) ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2

H) 3.57 (s, 2 H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=0.74 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H) 12.34 (s, 1 H) 13.31 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(N-metilsulfamoilmetil)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.16) ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.50 (s,

9 H) 2.58 (d, J=5.15 Hz, 3 H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 6.95 (q, J=4.78 Hz, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 3 H) 7.66 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H) 13.25 (s, 1 H).

20

3-terc-butil-N-(4-(cianometóxi)fenil)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzamida (composto IA-L3-1.17) ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.08 (m, 2 H) 7.40 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.60 (m, 2 H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H) 13.33 (s, 1 H)

N-(4-(2-amino-2-oxoetóxi)fenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxi-benzamida (composto IA-L3-1.18) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 6.97 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.53 (m, 3 H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.40 (m, 2 H) 13.41 (s, 1 H)

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(2-metilsulfonyl)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.20) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (s, 9 H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 1 H) 7.77 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H) 8.02 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H).

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-metilsulfonyl)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.21) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9 H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.96 (s, 4 H) 10.41 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H) 12.89 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(2-sulfamoyl)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.22) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9 H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.61 - 7.74 (m, 4 H) 7.93 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 10.42 (s, 1 H) 12.93 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-fenilbenzamida (composto IA-L3-1.24) ^1H RMN

20 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.70 - 3.86 (m, 5 H) 7.10 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.24 - 7.44 (m, 4 H) 7.73 (d, J=7.35 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H).

3-terc-butil-N-[4-(metanosulfonyl-metil-amino)-fenil]-2-metóxi-5-(3-metil-2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1-il)-benzamida (composto IA-L3-1.25) ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

1.37 (s, 9 H) 2.84 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.71 - 3.81 (m, 5 H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.51 (s, 1 H)

3-terc-butil-2-metóxi-5-(3-metil-2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(N-metilmetsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.26) ^1H

RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ

1.37 (s, 9 H) 2.84 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.71 - 3.81 (m, 5 H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.51 (s, 1 H).

5

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-etilfenil)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.28).

Ácido 2-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benzamido)fenil)-acético (composto IA-L3-1.30) ^1H

10 RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2

H) 3.53 (s, 2 H) 3.73 - 3.82 (m, 5 H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 7.66 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 10.35 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(N-metilmetsulfamóilmetil)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.31) ^1H

RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.58

(d, J=4.78 Hz, 3 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.72 - 3.84 (m, 5 H) 4.29 (s, 2 H) 6.89 (q, J=4.78 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 3 H) 7.72 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.46 (s, 1 H).

15

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-N-(4-trifluormetil-fenil)-benzamida (composto IA-L3-1.32).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-hidroxifenil)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.33) ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (2, 9H)

20 2,71

(t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.76 - 3.82 (m, 2 H) 6.73 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=9.19 Hz, 2 H) 9.25 (s, 1 H) 10.11 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-N-(2-metóxi-fenil)-benzamida (composto IA-L3-1.34).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-N-(3-metóxi-fenil)-benzamida (composto IA-L3-1.35).

25

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-N-(4-metóxi-fenil)-benzamida (composto IA-L3-1.36).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-N-(2-etóxi-fenil)-2-metóxi-

benzamida (composto IA-L3-1.37).

3-terc-butil-N-(4-cianometóxi)fenil)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.38). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.76 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 7.07 (m, 2 H) 7.29 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.69 (m, 2 H) 10.35 (m, 2 H)

5 N-(4-(2-amino-2-oxoetóxi)fenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.39). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.78 (m, 5 H) 4.40 (s, 2 H) 6.95 (m, 2 H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 10.26 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H)

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-N-(4-trifluormetóxi-fenil)-benzamida (composto IA-L3-1.40).
Metanosulfonato de 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)fenila (composto IA-L3-1.41). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.73 - 3.83 (m, 5 H) 7.30 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 3 H) 7.82 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H).

15 N-(4-acetilfenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.42). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 6.55 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=11.77, 2.57 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 7.92 - 8.04 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H).

3-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)fenil)-3-oxopropanoato de etila (composto IA-L3-1.43). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ ppm 1.19 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.61 - 3.83 (m, 5 H) 4.06 - 4.20 (m, 4 H) 7.35 (dd, J=12.13, 2.57 Hz, 2 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 7.96 - 8.06 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-N-(3-carbamoil-fenil)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.44).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-N-(4-flúor-fenil)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.45).

25 3-terc-butil-N-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.46).

N-(4-acetamidofenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-

- benzamida (composto IA-L3-1.47). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ 10.35 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 7.59 - 7.72 (m, 2 H), 7.41 - 7.59 (m, 2 H), 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1 H), 3.58 - 3.93 (m, 5 H), 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H).
- Acetato de 2-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi)benzamido)fenil-amino)-2-oxoetila (composto IA-L3-1.48). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ 10.35 (s, 2 H), 10.06 (s, 1 H), 7.64 - 7.76 (m, 2 H), 7.54 (d, J=9.19 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.60 - 3.90 (m, 5 H), 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H).
- 5 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi)benzamido)fenilcarbamato (composto IA-L3-1.49). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ 10.35 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 7.62 (d, J=9.19 Hz, 2 H), 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=2.94 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1 H), 3.69 - 3.88 (m, 5 H), 3.66 (s, 3 H), 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H), 1.37 (s, 9 H).
- 10 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi)benzamido)fenilcarbamato de terc-butila (composto IA-L3-1.50). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ 1.37 (s, 9 H) 1.47 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.71 - 3.84 (m, 5 H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.29 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H).
- 15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(2-metilpropil-sulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.52). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO d6) δ 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.37 (s, 9 H) 2.03 - 2.25 (m, 1 H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.94 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 3.69 - 3.84 (m, 5 H) 7.18 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.66 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).
- 20 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(2-hidroxietilsulfonamido)fenil)-2-metóxi)benzamida (composto IA-L3-1.53). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO-D6) δ 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.19 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.69 - 3.86 (m, 7 H) 4.93 (t, J=5.70 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.60 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H)
- 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(2-

metoxietilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.54). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO d₆) δ 1.37 (s, 9 H)

2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.66 (t, J=6.07 Hz, 2 H) 3.71 - 3.83 (m, 5 H)
7.19 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.67
(s, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

5 3-terc-butil- 5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(2,2,2-trifluór-
etilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.55). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO d₆) δ 1.37 (s,

9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.71 - 3.85 (m, 5 H) 4.46 (q, J=9.93 Hz, 2 H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28
(d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.32 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.41
(s, 1 H).

10 N-(4-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)etilsulfonamido)fenil)-3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-
tetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.56). ¹H
RMN

(300 MHz,

DMSO d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.44 - 2.49 (m, 2 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 2 H) 3.18 (dd,
J=9.01, 5.70 Hz, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 4 H) 3.73 - 3.81 (m, 5 H) 4.41 (s, 2 H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28
(d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=9.19 Hz, 2 H) 9.65 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 10.38
(s, 1 H).

3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(fenilmetil-
sulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.57). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9 H)

15 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.72 - 3.84 (m, 5 H) 4.43 (s, 2 H) 7.18 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.25 - 7.41 (m, 7 H)
7.68 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.75 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(2-
morfolinoetilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.58). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H)

2.28 - 2.35 (m, 4 H) 2.63 - 2.75 (m, 4 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 4 H) 3.72 - 3.82 (m, 5 H)
7.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.70
(s, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-N-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-fenil]- 5-(2,4-dioxo-
tetraidropirimidin-1-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.59). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

1.38 (s, 9 H) 2.22 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.73 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.77 (t, $J=6.43$ Hz, 2 H) 7.13 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 13.19 (s, 1 H)

3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(fenilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.60). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9 H) 2.70 (t,

$J=6.62$ Hz, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.75 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.05 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.24 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.64 (m, 5 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 10.17 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H).

5

3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.62). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (s,

9 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.73 - 3.84 (m, 5 H) 7.29 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.75 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.50 (s, 1 H).

10

3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-etilmetilsulfonamido)fenil-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.63). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.01 (t,

$J=6.99$ Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 2.72 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.64 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 5 H) 7.22 - 7.48 (m, 4 H) 7.77 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.53 (s, 1 H).

15

Pivalato de (N-(4-(3-terc-butil- 5-(2,4-dioxo-tetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benzamido)fenil)metilsulfonamido)metila (composto IA-L3-1.63). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

1.19 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.74 - 3.82 (m, 5 H) 5.56 (s, 2 H) 7.30 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)

20

3-terc-butil- N-(4-ciclopropilmetil)metilsulfonamido)fenil)-5-(2,4-dioxo-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.66). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 0.09 (d, $J=4.78$ Hz, 2 H) 0.40 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 0.84 (d, 1 H) 1.38 (s, 9 H) 2.72 (t, $J=6.43$ Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.47 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.68 - 3.88 (m, 5 H) 7.19 - 7.54 (m, 4 H) 7.77 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.53 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(N-(4-metóxi-

benzil)metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.67). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 1.36 (s, 9 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.75 - 3.83 (m, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 6.83 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.24 - 7.39 (m, 4 H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.35 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(N-(metilsulfonil)propionamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.70). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.93

(t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 2.12 (q, J=7.35 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.78 (m, 5 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H)

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(N-(metilsulfonil)butiramido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.71). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.79 (t,

J=7.35 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.48 (m, 2 H) 2.09 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.78 (m, 5 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(N-(metilsulfonil)isobutiramido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.72). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.99

(d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.38 (s, 9 H) 2.29 - 2.41 (m, 1 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.51 (s, 3 H) 3.75 - 3.83 (m, 5 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H)

20 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)fenil(metilsulfonil)carbamato de metila (composto IA-L3-1.73). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38

(s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.74 - 3.84 (m, 5 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=5.70, 2.76 Hz, 3 H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)

4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)-fenil(metilsulfonil)carbamato de etila (composto IA-L3-1.74). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.16

(t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 3.73 - 3.84 (m, 5 H) 4.20 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 7.26 - 7.41 (m, 4 H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)

4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)-
fenil(metilsulfonil)carbamato de isobutila (composto IA-L3-1.76). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.79

(d, J=6.99 Hz, 6 H) 1.38 (s, 9 H) 1.74 - 1.92 (m, 1 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 3.73 - 3.83 (m,
5 H) 3.94 (d, J=6.62 Hz, 2 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 7.78 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)

5 4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)-
fenil(metilsulfonil)carbamato de 2-metoxietila (composto IA-L3-1.77). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D6)

δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.46 - 3.52 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 3.72 - 3.84
(m, 5 H) 4.28 (dd, J=5.52, 3.68 Hz, 2 H) 7.27 - 7.42 (m, 4 H) 7.78 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H)
10.58 (s, 1 H)

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-
(metilsulfonil)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.78). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9 H) 2.72 (t,

J=6.62 Hz, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.35 (dd, 2 H) 7.95 (dd, 4 H) 10.37 (s,
1 H) 10.86 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(2-
(metilsulfonil)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.79). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.72 (t,

J=6.43 Hz, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.77 - 3.85 (m, 5 H) 7.43 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.50 (d,
J=2.57 Hz, 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 7.95 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 10.39 (s, 2 H).

20 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(2-
(sulfonilfenil)benzamida (composto IA-L3-1.80). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2

H) 3.73 - 3.89 (m, 5 H) 7.34 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.66 (t,
J=7.17 Hz, 1 H) 7.72 (s, 2 H) 7.91 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 10.39 (s, 1
H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)- N-(3-(3-hidróxi-2-metil-fenil)-2-metóxi-
benzamida (composto IA-L3-1.81).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1-il)- N-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metóxi-
benzamida (composto IA-L3-1.82).

25 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)- 2-metóxi-N-(2-metil-4-

(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.83). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 7.04 (m, 2 H) 7.33 (m, 2 H) 7.47 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 9.65 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H)

N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-4-

5 (metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L3-1.84). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 7.33 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.55 (m, 2 H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H)

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-metóxi-N-(2-metóxi-4-

(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L3-1.85). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H)

2.68 - 2.76 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.75 - 3.87 (m, 8 H) 6.84 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

10

N-(5-acetilamino-2-metóxi-fenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-metóxi-benzamida (composto IA-L3-1.86).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamido)-3-nitrofenil)benzamida (composto IA-L3-1.87). ¹H

15 RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 9.71 (s, 1 H) 8.52 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=12.50, 2.57 Hz, 2 H) 3.71 - 3.83 (m, 5 H) 3.11 (s, 3 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 1.38 (s, 9 H).

({4-[3-terc-butil-5-(3-butiriloximetil-2,4-dioxo-pirimidin-1-il)-2-metóxi-benzoilamino]-fenil}-metanosulfonil-amino)-metil éster do ácido butírico (composto IA-L3-1.88). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (m, 6 H) 1.38 (s, 9 H) 1.55 (m, 4 H) 2.26 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 2.39 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 2.95 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.81 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 5.57 (s, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.60 (s, 1 H).

20

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(metilsulfonamidometil)-3-sulfamoiltiofen-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.89). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ

1.40 (s, 9 H) 2.70 - 2.78 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 4.36 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.60 (t, J=6.43 Hz, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 10.42 (s, 1 H) 11.43 (s, 1 H) 11.93 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamidametil)-3-sulfamoiltiofen-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.90). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ

1.40 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 4.36 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.57 (t, J=6.43 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 10.40 (s, 1 H) 11.56 (s, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(metilsulfonamidametil)tiofen-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.91). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39

(s, 9 H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.10 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 7.04 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=6.25 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 11.68 (s, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

10 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamidametil)tiofen-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.94). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37

(s, 9 H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.07 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 6.82 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=6.25 Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 11.59 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(metilmetilsulfonamida)metil)tiofen-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.95). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 4.18 (s, 2 H) 7.01 (m, 2 H) 7.42 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 11.68 (s, 1 H) 12.92 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-tmetoxibenzamido)tiofen-3-il)metil(metilsulfonil)carbamato (composto IA-L3-1.96). ¹H RMN

(300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 1.48 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.66 (s, 2 H) 6.77 - 6.87 (m, 2 H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 11.63 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-((N-metilmetil-sulfonamido)metil)tiofen-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.97). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.70 (m, 5 H) 2.91 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 6.80 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 11.59 (s, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetrapirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzamido)tiofen-3-il-sulfonil)carbamato (composto IA-L3-1.98). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.47 (s, 9 H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.04 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 11.70 (s, 1 H) 12.92 (s, 1 H).

N-(6-aminopiridin-3-il)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-benamida (composto IA-L3-1.100). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.06 (d, J=9.56 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 8.04 (dd, J=9.56, 2.21 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H) 13.64 (s, 1 H).

10

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(5-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)piridin-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.101). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.58 (s, 6 H) 3.75 (s, 3 H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 8.06 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(5-(metilsulfonamido)piridin-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.102). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H)

2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.35 (m, 2 H) 7.71 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 8.18 (m, 2 H) 9.81 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.74 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-((1r,4r)-4-(metilsulfonamido)cicloexil)benzamida (composto IA-L3-1.103). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (d, 11 H) 1.91 (s, 2 H) 2.65 - 2.78 (m, 4 H) 2.91 (s, 3 H) 3.07 (s, 2 H) 3.39 (s, 2 H) 3.66 - 3.80 (m, 5 H) 7.03 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(tiazol-2-il)benzamida (composto IA-L3-1.104). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.56 - 1.68 (m, 9 H) 2.92 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 7.27 - 7.70 (m, 2 H) 7.80 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 10.51 (s, 1 H) 14.06 (d, $J=116.92$ Hz, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.105). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 9 H) 2.74 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.86 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.09 - 7.90 (m, 7 H) 9.62 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H).

10 N-(4-aminofenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.107). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.71 - 3.83 (m, 5 H) 7.26 - 7.39 (m, 4 H) 7.82 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 9.95 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H).

15 N-(4-(N-alilmetilsulfonamido)fenil)-3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.108). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.70 - 3.83 (m, 5 H) 4.25 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 5.00 - 5.24 (m, 2 H) 5.68 - 5.84 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 3 H) 7.74 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.51 (s, 1 H).

5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-3-isopropil-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.111). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H) 2.72 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.23 - 3.39 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H) 7.19 (d, $J=9.16$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=9.16$ Hz, 2 H) 9.55 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H) 10.34 (s, 1H).

20 5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-3-etil-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.112). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.35 Hz, 3 H) 2.60 - 2.78 (m, 4 H) 2.95 (s, 3 H) 3.69 - 3.84 (m, 5 H) 7.19 (d, *J*=9.19 Hz, 2 H) 7.27 - 7.41 (m, 2 H) 7.69 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 9.59 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-3-etil-2-hidróxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.113). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.54 Hz, 3 H) 2.54 - 2.66 (m, 2 H) 2.73 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.78 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.24 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.37 (d, *J*=1.84 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.87 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 9.72 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H) 12.70 (s, 1 H).

5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.114). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.72 (t, *J*=6.80 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.76 (t, *J*=6.80 Hz, 2 H) 6.99 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=9.19 Hz, 2 H) 7.40 (dd, *J*=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.87 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 10.38 (d, *J*=1.84 Hz, 2 H) 11.83 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(3-(2-etilamino)-2-oxoetil)-2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(N-(2-etilamino)-2-oxoetil)metilsulfonamido)fenil)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.115). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 - 1.04 (m, 6 H) 1.37 (s, 9 H) 2.88 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.01 - 3.08 (m, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.81 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 4.22 (d, *J*=5.52 Hz, 4 H) 7.30 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.88 - 8.04 (m, 2 H) 10.53 (s, 1 H).

Pivalato de 3-terc-butil-4-metóxi-5-(4-(N-(pivaloiloximetil)metilsulfonamido)fenilcarbamoil)fenil)-2,6-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)metila (composto IA-L3-1.116). ¹H RMN (300

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (s, 9 H) 1.19 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H) 2.95 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.81 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 5.67 (s, 2 H) 7.35 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=9.19 Hz, 2 H) 7.80 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 10.61 (s, 1 H).

5-(3-((1,3-dioxolan-2-il)-metil)-2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-3-terc-butil-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3.1.117). ¹H RMN (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 2.87 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.76 - 3.85 (m, 4 H) 3.87 - 3.96 (m, 4 H) 5.07 (t, *J*=4.96 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.32 (dd, *J*=13.97, 2.57 Hz, 2 H) 7.69 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 9.60 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H).

5-(3-alil-2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(N-alilmetilsulfonamido)fenil)-3-

terc-butil-2-metoxibenzamida (composto (IA-L3.1.118). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37

(s, 9 H) 2.78 - 2.93 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.76 - 3.85 (m, 2 H) 4.25 (d, J=5.88 Hz, 4 H) 4.94 - 5.29 (m, 4 H) 5.67 - 5.96 (m, 1 H) 7.00 - 7.21 (m, 1 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 3 H) 7.74 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.52 (s, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(2-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.119). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9

H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.74 - 3.81 (m, 5 H) 6.84 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 13.50 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IA-L3-1.120). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.71

(t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.69 - 3.88 (m, 5 H) 4.15 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 7.00 - 7.16 (m, 1 H) 7.26 - 7.40 (m, 3 H) 7.59 (t, J=6.43 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H).

10

3-terc-butil-N-(4-(2,5-dimetoxifenilsulfonamido)fenil)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.121). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO d₆) δ

1.35 (s, 9 H) 2.69 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.71 (s, 6 H) 3.75 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.13 (s, 2 H) 7.22 (dd, J=3.68, 2.21 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.87 (s, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(2-hidroxietilsulfonamido)fenil)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-1.122). ¹H
RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H)

2.71 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.19 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.69 - 3.86 (m, 7 H) 4.93 (t, J=5.70 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.60 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

20 Butirato de (N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamido)fenil)metilsulfonamido)metila (composto IA-L3-1.123). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.57 (m, 2 H) 2.39 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.77 (m, 5 H) 5.57 (s, 2 H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.36 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H)

3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(quinolin-6-il)benzamida (composto IA-L3-2.1). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (s, 9 H) 2.75 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 7.45 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.46, 4.41 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.11 (s, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.58 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.96 (dd, J=4.41, 1.47 Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(2-oxoindolin-5-il)benzamida (composto IA-L3-2.2). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.50 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

10 3-terc-butil-N-(2,2-dioxo-1,3-diidrobenzo[c]tiofen-5-il)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzamida (composto IA-L3-2.3). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.71 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 3.70 - 3.85 (m, 5 H) 4.45 (s, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.62 (dd, J=8.27, 1.65 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 10.54 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-il)benzamida (composto IA-L3-2.4). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.44 (t, 2 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.86 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 3.77 (t, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 6.82 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

20 3-terc-butil-N-(2,2-dioxo-1,3-diidrobenzo[c]tiofen-5-il)-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzamida (composto IA-L3-2.5). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9 H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 7.42 (dd, J=4.96, 2.76 Hz, 2 H) 7.59 (dd, J=8.27, 1.65 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.90 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 10.40 (s, 1 H) 10.54 (s, 1 H) 13.15 (s, 1 H).

3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IB-L3-1.1). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.50 (s, 9 H)

2.94 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 5.66 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.39 (s, 2 H) 7.62 - 7.75 (m, 3 H) 9.60 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H) 11.42 (s, 1 H).

5 3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidróxi-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IB-L3-1.2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9H) 2.99

(s, 3 H) 5.70 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 9.75 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 11.48 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 13.52 (s, 1 H)

10 3-terc-butil-2-metóxi-5-(6-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IB-L3-1.3). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9

H) 1.82 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 5.63 (s, 1 H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.34 (s, 2 H) 7.69 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 9.60 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 11.27 (s, 1 H).

15 3-terc-butil-2-hidróxi-5-(6-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-N-(4-(metilsulfonamido)fenil)benzamida (composto IB-L3-1.4). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9

H) 1.86 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 5.68 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 11.35 (s, 1 H) 13.57 (s, 1 H).

20 N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L4-1.1). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (s, 9 H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2

H) 3.09 (s, 3 H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.08 (t, J=1.84 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=6.99, 1.84 Hz, 2 H) 7.95 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.16 (s, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H)

N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxifenil)benzamida (composto IA-L4-1.2). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 8.04

(d, J=6.99 Hz, 2 H) 7.49 - 7.67 (m, 3 H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 3.73 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 1.40 (s, 9 H).

25 N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxifenil)-4-

(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L4-1.3). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1 H) 10.25 (br s, 1 H) 10.11 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.19 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 3.73 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 1.39 (s, 9 H).

N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxifenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (composto IA-L4-1.4). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.73 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 7.07 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=8.09 Hz, 2 H) 8.95 (s, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H).

5 N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxifenil)-4-nitrobenzamida (composto IA-L4-1.5). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1 H) 10.26 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 8.38 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 8.26 (d, J=9.20 Hz, 2 H) 7.19 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 3.73 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 1.40 (s, 9 H).

10 4-amino-N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxifenil)-4-benzamida (composto IA-L4-1.6). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 9.46 (s, 1 H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 5.90 (s, 2 H) 3.72 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 1.39 (s, 9 H).

15 N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-N-metil-4-(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L4-1.7). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1 H) 9.81 (s, 1 H) 7.36 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 3.65 - 3.90 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.17 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 1.03 (s, 9 H).

20 N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzamida (composto IA-L4-1.8). ¹H RMN
(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 7.49 - 7.64 (m, 3 H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 1.37 (s, 9 H).

N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2-metoxifenil)-2-metóxi-4-(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L4-1.11). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 10.20 (s, 1 H) 8.21 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.07 (m, 2 H) 6.96 (dd, $J=8.46, 1.84$ Hz, 1 H) 4.03 - 4.07 (m, 3 H) 3.79 - 3.82 (m, 3 H) 3.76 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 1.39 (s, 9 H).

N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzamida (composto IA-L4-1.12). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 10.02 (s, 1 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 7.09 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 5 H) 3.11 (s, 3 H) 2.71 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 1.35 (s, 9 H).

N-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2-metóxi-4-(metilsulfonamido)benzamida (composto IB-L4-1.1). ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9 H) 3.14 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 5.65 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 6.96 (dd, $J=8.46, 1.84$ Hz, 1 H) 7.04 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 10.27 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H) 11.41 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H).

Terc-butil éster do ácido {1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperidin-4-il}-carbâmico (composto IA-L5-1-1.1). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 4.43 (s, 1 H) 3.79 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 3.44-3.61 (m, 1 H) 2.88-3.01 (m, 1 H) 2.81 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.22 (s, 2 H) 1.98 (s, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.39 (s, 9 H) 1.28-1.71 (m, 2 H)

N-{1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida (composto IA-L5-1-1.2). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.45 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 3.81 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 3.58-3.73 (m, 2 H) 3.07 (s, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 2.81 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 1.72-1.95 (m, 4 H) 1.49-1.72 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H)

Etil éster do ácido 1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperidin-3-carboxílico (composto IA-L5-1-1.3). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 4.09-4.22 (m, 2 H) 3.79 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.67 (s, 2 H) 3.05 (s, 1 H) 2.81 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 2.51-2.69 (m, 1 H) 2.38 (s, 1 H) 2.15 (s, 1 H) 1.88-2.07 (m, 1 H) 1.70-1.85 (m, 1 H) 1.46-1.69 (m, 3 H) 1.39 (s, 9 H) 1.21-1.30 (m, 3 H)

1-[3-terc-butil-4-hidróxi-5-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-diidro-pirimidina-2,4-

diona; composto com ácido trifluoracético (composto IA-L5-1-1.4).

Metil éster do ácido 1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperidina-4-carboxílico (composto IA-L5-1-1.5). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 (s, 1 H)

7.03 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 3.79 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.66 (s, 2 H) 2.97 (s, 2 H) 2.80 (t, $J=6.80$ Hz, 2 H) 2.30-2.46 (m, 1 H) 2.17 (s, 2 H) 1.91-2.03 (m, 2 H) 1.83 (s, 2 H) 1.39 (s, 9 H)

5 1-[3-terc-butil-4-hidróxi-5-((R)-3-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-diidro-pirimidina-2,4-diona; composto com ácido trifluoracético (composto IA-L5-1-1.6).

dietilamida do ácido 1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoracético (composto IA-L5-1-1.7).

10 Amida do ácido 1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoracético (composto IA-L5-1-1.8).

Terc-butil éster do ácido 4-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-piperazina-1-carboxílico (composto IA-L5-1-1.10). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37 (s, 1

H) 7.05 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 3.79 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 3.34-3.61 (m, 2 H) 2.81 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 1.56 (s, 4 H) 1.46 (s, 9 H) 1.39 (s, 9 H)

15 N-{1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-pirrolidin-3-il}-metanosulfonamida (composto IA-L5-1.11). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 (s, 1 H)

7.04 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 4.66 (s, 1 H) 4.04-4.17 (m, 2 H) 3.80 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 2.85-2.93 (m, 1 H) 2.82 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 2.65-2.76 (m, 1 H) 2.50-2.64 (m, 1 H) 2.34-2.49 (m, 1 H) 1.73-1.89 (m, 1 H) 1.39 (s, 9 H)

Terc-butil éster do ácido {1-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-tetraidro-pirimidin-1-il)-2-hidróxi-benzil]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (composto IA-L5-1.12). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 (s, 1

H) 7.01-7.04 (m, 1 H) 6.77-6.80 (m, 1 H) 4.66-4.75 (m, 1 H) 4.16-4.27 (m, 1 H) 3.80 (t, 2 H) 3.68-3.87 (m, 2 H) 2.81 (t, 2 H) 2.26-2.96 (m, 5 H) 1.49-1.74 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H)

20 2,2,2-trifluoracetato de 1-(3-terc-butil-5-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-4-hidroxifenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (composto IA-L5-1-1.13).

2,2,2-trifluoracetato de 1-(3-terc-butil-4-hidróxi-5-(morfolinometil)fenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (composto IA-L5-1.14).

25 1-(3-terc-butil-4-metóxi-5-((1-metil-1H-indol-3-il)metil)fenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (composto IA-L5-1-2.1). ^1H RMN

(300MHz, DMSO-d₆): δ 10.23 (s,1H), 7.48 (d, J=8.1Hz,1H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.17 (m,1H), 7.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (t, J=6.6Hz, 1H), 2.62 (t, J=6.6Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)

N-(1-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzil)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-il)metanosulfonamida (composto IA-L5-1-2.2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.09 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 2 H) 6.91 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H) 5.37 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 3.04 - 3.12 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.78 - 2.96 (m, 3 H) 1.94 - 2.04 (m, 2 H) 1.39 (s, 9 H).

5 N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-fenetil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L5-2-1.2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (s, 9 H) 2.69 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.83 (s, 4 H) 2.91 (s, 3 H) 3.75 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 6.99 - 7.21 (m, 7 H) 9.60 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H).

2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)-5-(metilsulfonamido)benzoato de metila (composto IB-L5-2-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 9 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.14 (dd, J=10.30, 5.88 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 9.88 (s, 1 H) 11.39 (s, 1 H)

10 N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)fenil)metanosulfonamida (composto IB-L5-2-1.2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.39 (s,1H), 9.60 (s,1H), 7.65 (d, J=8.1Hz,1H), 7.23(m,3H), 7.17(m,3H), 5.64(d,J=7.7Hz,1H), 3.77(s,3H), 2.93(s,3H), 2.88(bs,4H), 1.35(s,9H)

15 N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxodiidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzil'oxi)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L6-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 2.69 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.71 - 3.76 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 5.05 (s, 2 H) 6.96 - 7.12 (m, 2 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.23 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

2,2,2-trifluoracetato de 1-(3-terc-butil-5-((cicloexil(etil)amino)metil)-4-hidroxifenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (composto IA-L9-1.1).

20 2,2,2-trifluoracetato de 1-(3-terc-butil-5-((cicloexil(metil)amino)metil)-4-hidroxifenil)diidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (composto IA-L9-1.2).

N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-hidroxibenzilamino)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L9-1.3). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9 H) 2.66 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.82 (s, 3 H) 3.65 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=5.15 Hz, 2 H) 6.10 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 6.98 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.03 (s, 2 H) 8.79 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

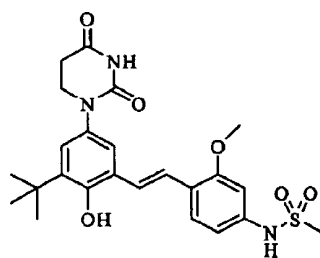
N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzilamino)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L9-1.4). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 9H), 2.65 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.68 (t, 6.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.25 (d, J 5.5 Hz, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.55 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2-oxoetil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L11-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 9 H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 3.76 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.10 - 7.26 (m, 4 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 9.67 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

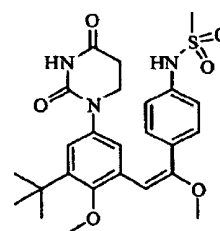
N-(4-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetraidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)acetil)fenil)metanosulfonamida (composto IA-L12-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (s, 9 H) 2.68 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.72 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 7.01 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 8.04 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 10.29 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

Os seguintes compostos podem ser preparados utilizando a discussão acima:

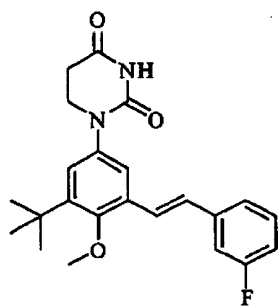
TABELA A



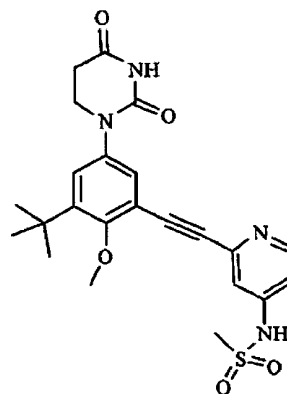
IA-L1-1.2



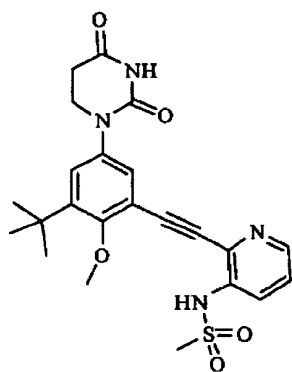
IA-L1-1.7



IA-L1-1.15

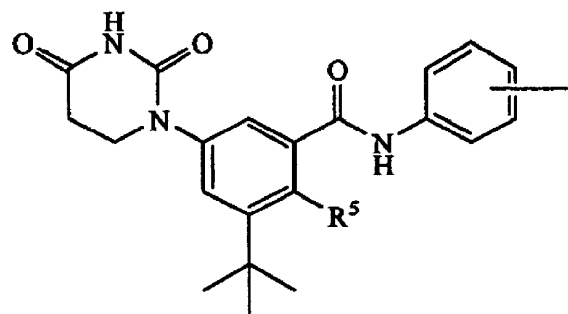


IA-L2-1.5



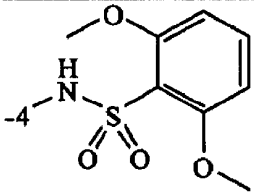
IA-L2-1.6

TABELA B



Substituinte(s) como descrito na tabela abaixo

composto	R ⁵	Substituinte(s)
IA-L3-1.23	-OH	-2-OCH ₃ -

composto	R ^s	Substituente(s)
IA-L3-1.29	-OCH ₃	-4-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.61	-OCH ₃	
IA-L3-1.68	-OCH ₃	-4-N[C(H) ₂ C(H)=CH ₂]S(O) ₂ CH ₃
IA-L3-1.75	-OCH ₃	-4-N[C(O)OC(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃]S(O) ₂ CH ₃

Ensaio de Inibição da Polimerase de HCV

Ou diluições seriadas de duas vezes (ensaio de inibição fracionada) ou uma variação estreita de diluições abrangendo o IC₅₀ do inibidor (ensaio de ligação justa) dos inibidores foram incubados com Tris-Cl 20 mM pH 7.4, MnCl₂ 2 mM, ditioneitol 1 mM, ácido etileno-
 5 nodiamino tetraacético (EDTA), 60 a 125 μM de GTP e 20 a 50 nM Δ21 NSSB (Cepa HCV (BK, número de acesso Genbank M58335, ou H77, número de acesso-Genbank AF011751)) por 15 min em temperatura ambiente. A reação foi iniciada por adição de 20 μM de CTP, 20 μM ATP, 1 μM de ³H-UTP (10 mCi/umol), 5 nM de RNA padrão e 0,1 μL inibidor de Rnase (Rnasin, Promega), e permitiu proceder por 2 a 4 h em temperatura ambiente. Volume de
 10 reação foi 50 μL. A reação foi terminada por adição de 1 volume de espermina 4 mM em 10 mM de Tris-Cl pH 8.0, EDTA 1 mM. Após incubação por pelo menos 15 min em temperatura ambiente, o RNA precipitado foi capturado por filtração através de um filtro GF/B (Millipore) em um formato de 96 poços. A placa filtro foi lavada três vezes com 200 μL cada de 2 mM de espermina, 10 mM de Tris-Cl pH 8.0, 1 mM EDTA, e 2 vezes com etanol. Após secar, 30
 15 μL de coquetel de cintilação Microscint 20 (Packard) foi adicionado a cada poço, e o cpm retido foi determinado por contagem de cintilação. Valores de IC₅₀ foram calculados por uma equação de regressão não linear de duas variáveis usando um controle não inibido e uma amostra controle completamente inibida para determinar o mínimo e máximo para a curva. Ensaio de ligação justa foram feitas nesses compostos exibindo valores de IC₅₀ menores
 20 que 0,005 μM no ensaio de inibição fracionada a fim de mais precisamente medir os valores de IC₅₀. Cpm retido foi plotado vs. concentração do inibidor e ajusta à equação 1 usando regressão não linear (ref. 1) para obter os valores IC₅₀:

$$\text{Cpm retido} = A[\text{sqrt}\{(\text{IC}_{50} + I_t + E_t)^2 + 4 \cdot \text{IC}_{50} E_t\} - (\text{IC}_{50} + I_t - E_t)] \quad (\text{eqn } 1)$$

25 onde A = Vmax[S]/2(km+[S]); I_t = concentração do inibidor total e E_t = concentração ativa total da enzima.

Ref. Morrison, J.F. e S.R. Stone, 1985. Abordagens para o estudo e análise da inibição de enzimas por inibidores de lenta- e justa-ligação. *Comments Mol. Cell. Biophys.* 2: 347:368.

A sequência do RNA padrão usado foi:

5'-GGGCGAAUUG GGCCUCUAG
AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCCC
UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG
AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'

- Quando testado pelo método acima, os compostos desta invenção inibem a polimerase HCV 1A e/ou 1B. A legenda na tabela abaixo é como segue: A – $IC_{50} \leq 0,01 \mu M$; B – $0,1 \mu M \geq IC_{50} > 0,01 \mu M$; C – $1 \mu M \geq IC_{50} > 0,1 \mu M$; e D – $IC_{50} > 1 \mu M$; ND – não determinado.

Tabela IC_{50}

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IA-L0-1.1	A	B	IA-L0-1.2	B	B
IA-L0-1.3	C	C	IA-L0-1.4	B	B
IA-L0-1.5	C	C	IA-L0-1.6	B	B
IA-L0-1.7	D	C	IA-L0-1.8	C	C
IA-L0-1.9	B	C	IA-L0-1.10	D	D
IA-L0-1.11	D	D	IB-L0-1.1	A	A
IB-L0-1.2	C	C	IB-L0-1.3	B	B
IB-L0-1.4	B	B	IB-L0-1.5	B	B
IB-L0-1.6	C	C	IB-L0-1.7	B	B
IB-L0-1.8	C	C	IB-L0-1.9	C	C
IB-L0-1.10	C	C	IA-L0-2.1	C	C
IA-L0-2.2	B	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	B	B	IA-L0-2.5	C	C
IA-L0-2.6	C	C	IA-L0-2.7	C	C
IA-L0-2.8	B	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	D	D	IB-L0-2.1	C	C
IB-L0-2.2	C	C	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	A	A	IB-L0-2.5	B	B
IB-L0-2.6	B	B	IB-L0-2.7	B	B
IB-L0-2.8	B	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	B	IB-L0-2.11	A	A
IB-L0-2.12	A	B	IB-L0-2.13	A	B
IB-L0-2.14	A	A	IB-L0-2.15	A	B

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IB-L0-2.16	A	B	IB-L0-2.17	A	B
IB-L0-2.18	A	B	IB-L0-2.19	A	B
IB-L0-2.20	A	B	IB-L0-2.21	B	B
IB-L0-2.22	B	B	IB-L0-2.23	B	A
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	B	B
IB-L0-2.26	B	B	IB-L0-2.27	B	B
IB-L0-2.28	B	B	IB-L0-2.29	B	B
IB-L0-2.30	B	B	IB-L0-2.31	B	B
IB-L0-2.32	B	B	IB-L0-2.33	B	B
IB-L0-2.34	B	B	IB-L0-2.35	B	B
IB-L0-2.36	B	C	IB-L0-2.37	C	C
IB-L0-2.38	C	B	IB-L0-2.39	C	C
IB-L0-2.40	C	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	C	C
IB-L0-2.44	C	C	IB-L0-2.45	C	C
IB-L0-2.46	C	C	IB-L0-2.47	D	D
IB-L0-2.48	D	D	IB-L0-2.49	D	D
IB-L0-2.50	B	B	IB-L0-2.51	A	B
IB-L0-2.52	A	B	IB-L0-2.53	A	B
IB-L0-2.54	A	B	IB-L0-2.55	A	B
IB-L0-2.56	A	B	IB-L0-2.57	A	B
IB-L0-2.58	A	B	IB-L0-2.59	A	B
IB-L0-2.60	A	B	IB-L0-2.61	A	B
IB-L0-2.62	B	B	IB-L0-2.63	B	B
IB-L0-2.64	B	B	IB-L0-2.65	B	A
IB-L0-2.66	B	B	IB-L0-2.67	B	B
IB-L0-2.68	B	B	IB-L0-2.69	B	B
IB-L0-2.70	B	C	IB-L0-2.71	C	C
IB-L0-2.72	C	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	C	C	IB-L0-2.75	C	D
IB-L0-2.76	C	D	IB-L0-2.77	D	D
IB-L0-2.78	D	D	IB-L0-2.79	B	B

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IA-L1-1.3	A	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	A	B	IA-L1-1.6	A	B
IA-L1-1.9	A	B	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	B	B	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	C	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	A	A	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	A	B
IA-L1-1.21	B	B	IA-L1-1.22	C	C
IA-L1-1.23	C	C	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	D	D	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	A	B	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	B	B	IB-L1-1.4	A	A
IB-L1-1.5	A	A	IB-L1-1.6	A	B
IB-L1-1.7	A	B	IB-L1-1.8	A	B
IB-L1-1.9	A	B	IB-L1-1.10	A	B
IB-L1-1.11	A	B	IB-L1-1.12	A	B
IB-L1-1.13	A	B	IB-L1-1.14	A	B
IB-L1-1.15	A	B	IB-L1-1.16	A	B
IB-L1-1.17	A	B	IB-L1-1.18	A	B
IB-L1-1.19	A	B	IB-L1-1.20	A	B
IB-L1-1.21	A	B	IB-L1-1.22	B	B
IB-L1-1.23	B	B	IB-L1-1.24	B	B
IB-L1-1.25	B	B	IB-L1-1.26	B	B
IB-L1-1.27	B	B	IB-L1-1.28	B	B
IB-L1-1.29	B	B	IB-L1-1.30	B	B
IB-L1-1.31	B	C	IB-L1-1.32	C	C
IB-L1-1.33	C	C	IB-L1-1.34	D	D
IB-L1-1.45	A	B	IB-L1-1.46	B	B
IB-L1-1.47	B	B	IB-L1-1.48	B	B
IB-L1-1.49	B	C	IB-L1-1.50	B	B
IB-L1-1.51	B	B	IB-L1-1.52	C	C
IB-L1-1.53	D	D	IB-L1-1.55	D	D

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IA-L2-1.1	B	A	IA-L2-1.2	A	A
IA-L2-1.3	A	A	IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	B	B	IA-L2-1.8	A	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	B	B
IA-L2-1.11	A	B	IA-L2-1.12	A	A
IA-L2-1.13	A	A	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	B	B	IA-L2-1.16	A	B
IA-L2-1.17	B	B	IA-L2-1.18	A	A
IA-L2-1.19	C	B	IA-L2-1.20	A	B
IA-L2-1.21	A	B	IA-L2-1.22	B	B
IA-L2-1.23	C	C	IA-L2-1.24	A	B
IA-L2-1.25	A	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	B	IB-L2-1.2	A	B
IB-L2-1.3	A	B	IB-L2-1.4	B	B
IB-L2-1.5	B	B	IB-L2-1.6	A	B
IB-L2-1.7	A	B	IB-L2-1.8	A	B
IB-L2-1.9	C	B	IB-L2-1.10	A	B
IB-L2-1.11	B	B	IB-L2-1.12	B	B
IB-L2-1.15	C	C	IA-L2-2.1	B	B
IB-L2-2.1	B	B	IA-L3-1.1	D	D
IA-L3-1.2	D	B	IA-L3-1.3	D	C
IA-L3-1.4	C	B	IA-L3-1.5	C	B
IA-L3-1.6	B	A	IA-L3-1.7	C	B
IA-L3-1.8	B	B	IA-L3-1.9	C	B
IA-L3-1.10	B	B	IA-L3-1.11	D	C
IA-L3-1.12	C	B	IA-L3-1.13	C	A
IA-L3-1.14	B	A	IA-L3-1.15	D	C
IA-L3-1.16	D	B	IA-L3-1.17	D	ND
IA-L3-1.18	D	ND	IA-L3-1.19	C	B
IA-L3-1.20	D	B	IA-L3-1.21	D	C
IA-L3-1.22	C	B	IA-L3-1.24	C	C
IA-L3-1.25	D	D	IA-L3-1.26	D	D

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IA-L3-1.27	C	C	IA-L3-1.28	ND	ND
IA-L3-1.30	D	C	IA-L3-1.31	D	D
IA-L3-1.32	ND	ND	IA-L3-1.33	D	C
IA-L3-1.34	ND	ND	IA-L3-1.35	ND	ND
IA-L3-1.36	ND	ND	IA-L3-1.37	ND	ND
IA-L3-1.38	D	C	IA-L3-1.39	D	C
IA-L3-1.40	ND	ND	IA-L3-1.41	C	D
IA-L3-1.42	D	D	IA-L3-1.43	D	D
IA-L3-1.44	ND	ND	IA-L3-1.45	ND	ND
IA-L3-1.46	ND	ND	IA-L3-1.47	D	D
IA-L3-1.48	D	D	IA-L3-1.49	D	D
IA-L3-1.50	D	D	IA-L3-1.51	B	B
IA-L3-1.52	C	C	IA-L3-1.53	ND	ND
IA-L3-1.54	B	C	IA-L3-1.55	C	C
IA-L3-1.56	C	C	IA-L3-1.57	B	C
IA-L3-1.58	C	C	IA-L3-1.59	C	B
IA-L3-1.60	B	B	IA-L3-1.62	C	C
IA-L3-1.63	D	D	IA-L3-1.64	C	D
IA-L3-1.65	D	D	IA-L3-1.66	D	D
IA-L3-1.67	D	D	IA-L3-1.69	C	C
IA-L3-1.70	D	D	IA-L3-1.71	C	D
IA-L3-1.72	D	D	IA-L3-1.73	D	D
IA-L3-1.74	D	D	IA-L3-1.76	D	D
IA-L3-1.77	D	D	IA-L3-1.78	D	D
IA-L3-1.79	D	D	IA-L3-1.80	D	D
IA-L3-1.81	ND	ND	IA-L3-1.82	ND	ND
IA-L3-1.83	B	C	IA-L3-1.84	C	C
IA-L3-1.85	C	C	IA-L3-1.86	ND	ND
IA-L3-1.87	D	C	IA-L3-1.88	D	D
IA-L3-1.89	B	B	IA-L3-1.90	B	B
IA-L3-1.91	B	B	IA-L3-1.94	C	C
IA-L3-1.95	C	B	IA-L3-1.96	C	D

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IA-L3-1.97	D	D	IA-L3-1.98	D	C
IA-L3-1.99	B	C	IA-L3-1.100	D	C
IA-L3-1.101	D	D	IA-L3-1.102	C	C
IA-L3-1.103	C	D	IA-L3-1.104	D	C
IA-L3-1.105	C	B	IA-L3-1.107	D	D
IA-L3-1.108	D	D	IA-L3-1.111	B	C
IA-L3-1.112	C	C	IA-L3-1.113	D	D
IA-L3-1.114	D	D	IA-L3-1.115	D	D
IA-L3-1.116	D	D	IA-L3-1.117	D	D
IA-L3-1.118	D	D	IA-L3-1.119	B	A
IA-L3-1.120	C	C	IA-L3-1.121	C	C
IA-L3-1.122	B	B	IA-L3-1.123	D	D
IB-L3-1.1	B	B	IB-L3-1.2	B	A
IB-L3-1.3	C	D	IB-L3-1.4	C	B
IA-L3-2.1	D	C	IA-L3-2.2	C	C
IA-L3-2.3	D	D	IA-L3-2.4	D	D
IA-L3-2.5	D	C	IA-L4-1.1	C	C
IA-L4-1.2	D	D	IA-L4-1.3	C	C
IA-L4-1.4	D	D	IA-L4-1.5	D	D
IA-L4-1.6	D	D	IA-L4-1.7	C	D
IA-L4-1.8	D	C	IA-L4-1.9	B	B
IA-L4-1.10	D	D	IA-L4-1.11	A	B
IA-L4-1.12	B	B	IB-L4-1.1	A	B
IA-L5-1-1.1	D	D	IA-L5-1-1.2	D	D
IA-L5-1-1.3	D	D	IA-L5-1-1.4	D	D
IA-L5-1-1.5	D	D	IA-L5-1-1.6	D	D
IA-L5-1-1.7	D	D	IA-L5-1-1.8	D	D
IA-L5-1-1.10	D	D	IA-L5-1-1.11	D	D
IA-L5-1-1.12	D	D	IA-L5-1-1.13	D	D
IA-L5-1-1.14	D	D	IA-L5-1-2.1	D	D
IA-L5-1-2.2	D	D	IA-L5-2-1.1	B	B
IA-L5-2-1.2	B	B	IB-L5-2-1.1	A	B

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IB-L5-2-1.2	B	B	IA-L6-1.1	B	C
IA-L8-1.1	C	C	IA-L9-1.1	D	D
IA-L9-1.2	D	D	IA-L9-1.3	D	D
IA-L9-1.4	B	C	IA-L11-1.1	B	B
IA-L12-1.1	B	B			

Ensaio Replicon Polimerase HCV

Duas linhagens celulares replicon subgenômicas estáveis foram usadas para caracterização do composto na cultura celular: uma derivada do genótipo 1a-H77 e uma derivada do genótipo 1b-Con1 (obtida da Apath, LLC, St. Louis, MO). Todas as construções do replicon foram replicons subgenômicos bicistrônicos similares àqueles descritos por Bartenschlager e colaboradores (Lohmann et al, Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line, Science 285:110-3 (1999)). A construção replicon genoma 1a contém NS3-NS5B codificando a região derivada da cepa H77 da HCV (1a-H77) (Blight et al, Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. Virol. 77:181-90 (2003)). O replicon também tem um reporter luciferase de vagalume e um marcador selecionável neomicina fosfotransferase (Neo). Essas duas regiões codificantes, separadas pela protease FMDV 2a, compreendem o primeiro cistron da construção replicon bicistrônica, com o segundo cistron contendo a região codificante NS3-NS5B com adição de mutações adaptativas E1202G, J1691R, K2040R e S2204I. A construção replicon 1b-Con1 é idêntica ao replicon 1a-H77, exceto que a região codificante NS3-NS5B foi derivada a partir da cepa 1b-Con1, e as mutações adaptativas são E1202G, T1280I e S2204I. Linhagens celulares replicon foram mantidas em meio Eagles modificado com Dulbecco (DMEM) contendo 10% (v/v) de soro fetal bovino (SFB), 100 IU/mL de penicilina, 100 mg/mL de estreptomicina (Invitrogen), e 200 mg/mL G418 (Invitrogen).

Os efeitos inibitórios dos compostos na replicação de HCV foram determinados por medida da atividade do gene repórter luciferase. Brevemente, células contendo replicon foram plaqueadas em placas de 96 poços em uma densidade de 5000 células por poço em 100 µL de DMEM contendo 5% de SFB. 16-24 h após, os compostos foram diluídos em dimetil sulfoxido (DMSO) para gerar um estoque 200x em uma série de oito diluições meio-log. As diluições seriadas foram ainda diluídas 100 vezes em meio contendo 5% SFB. Meio com o inibidor foi adicionado às placas de cultura celular por uma noite já contendo 100 µL de DMEM com 5% SFB. Em ensaios de atividade inibitória em presença de plasma humano, o meio a partir de placas de cultura de célula de uma noite foi substituída com DMEM contendo 40% de plasma humano e 5% de SFB. As células foram incubadas por três dias em incubadores de cultura tissular e foram então lisadas para extração de RNA. Para o ensaio de luciferase, 30 µL de tampão "Passive Lysis" (tampão de lise celular) (Promega) foi adiciona-

do a cada poço, e então as placas foram incubadas por 15 min com agitação para lisar as células. Solução de luciferina (50 a 100 μL , Promega) foi adicionada a cada poço, e a atividade de luciferase foi medida com um luminômetro Victor II (Perkin-Elmer). A porcentagem de inibição da replicação HDV RNA foi calculada para cada concentração do composto e o valor de IC_{50} foi calculado usando curva de regressão não linear ajustando a equação logística de 4 parâmetros e programa GraphPad Prism 4.

Quando testado pelo método acima, os compostos desta invenção inibem a polimerase do HCV 1A e/ou 1B. A legenda na tabela abaixo é como segue: A— $\text{EC}_{50} \leq 0,01 \mu\text{M}$; B— $0,1 \mu\text{M} \geq \text{EC}_{50} > 0,01 \mu\text{M}$; C— $1 \mu\text{M} \geq \text{EC}_{50} > 0,1 \mu\text{M}$; e D— $\text{EC}_{50} > 1 \mu\text{M}$; ND— não determinado.

Tabela EC_{50}

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IA-L0-1.1	C	A	IA-L0-1.2	C	B
IA-L0-1.3	C	C	IA-L0-1.4	C	B
IA-L0-1.5	D	D	IA-L0-1.6	C	B
IA-L0-1.7	D	D	IA-L0-1.8	D	D
IA-L0-1.9	D	C	IA-L0-1.10	ND	ND
IA-L0-1.11	ND	ND	IB-L0-1.1	B	B
IB-L0-1.2	D	D	IB-L0-1.3	C	B
IB-L0-1.4	C	B	IB-L0-1.5	B	B
IB-L0-1.6	D	C	IB-L0-1.7	D	C
IB-L0-1.8	D	D	IB-L0-1.9	D	D
IB-L0-1.10	D	D	IA-L0-2.1	D	D
IA-L0-2.2	C	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	D	C	IA-L0-2.5	D	D
IA-L0-2.6	D	D	IA-L0-2.7	D	C
IA-L0-2.8	C	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	ND	ND	IB-L0-2.1	D	C
IB-L0-2.2	D	D	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	ND	A	IB-L0-2.5	B	A
IB-L0-2.6	C	B	IB-L0-2.7	C	B
IB-L0-2.8	ND	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	A	IB-L0-2.11	B	A
IB-L0-2.12	B	A	IB-L0-2.13	B	A
IB-L0-2.14	C	B	IB-L0-2.15	C	B
IB-L0-2.16	C	A	IB-L0-2.17	B	A
IB-L0-2.18	C	B	IB-L0-2.19	B	B

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IB-L0-2.20	C	B	IB-L0-2.21	C	B
IB-L0-2.22	C	B	IB-L0-2.23	C	B
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	C	B
IB-L0-2.26	D	C	IB-L0-2.27	C	B
IB-L0-2.28	D	C	IB-L0-2.29	C	B
IB-L0-2.30	C	B	IB-L0-2.31	C	B
IB-L0-2.32	C	B	IB-L0-2.33	C	C
IB-L0-2.34	D	C	IB-L0-2.35	D	C
IB-L0-2.36	C	B	IB-L0-2.37	D	C
IB-L0-2.38	D	D	IB-L0-2.39	D	C
IB-L0-2.40	D	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	D	C
IB-L0-2.44	D	D	IB-L0-2.45	D	C
IB-L0-2.46	ND	ND	IB-L0-2.47	ND	ND
IB-L0-2.48	ND	ND	IB-L0-2.49	ND	ND
IB-L0-2.50	C	C	IB-L0-2.51	B	A
IB-L0-2.52	B	A	IB-L0-2.53	B	B
IB-L0-2.54	B	B	IB-L0-2.55	B	A
IB-L0-2.56	C	A	IB-L0-2.57	C	B
IB-L0-2.58	B	A	IB-L0-2.59	C	B
IB-L0-2.60	C	B	IB-L0-2.61	C	B
IB-L0-2.62	C	B	IB-L0-2.63	C	B
IB-L0-2.64	C	A	IB-L0-2.65	C	B
IB-L0-2.66	C	B	IB-L0-2.67	C	B
IB-L0-2.68	D	C	IB-L0-2.69	C	B
IB-L0-2.70	D	C	IB-L0-2.71	C	B
IB-L0-2.72	D	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	D	C	IB-L0-2.75	D	D
IB-L0-2.76	ND	ND	IB-L0-2.77	ND	ND
IB-L0-2.78	ND	ND	IB-L0-2.79	C	C
IA-L1-1.3	B	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	B	A	IA-L1-1.6	B	B

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IA-L1-1.9	B	A	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	A	A	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	D	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	B	B	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	B	B
IA-L1-1.21	A	A	IA-L1-1.22	D	C
IA-L1-1.23	D	D	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	ND	ND	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	ND	B	IB-L1-1.4	B	A
IB-L1-1.5	B	A	IB-L1-1.6	A	A
IB-L1-1.7	A	A	IB-L1-1.8	B	A
IB-L1-1.9	B	A	IB-L1-1.10	A	A
IB-L1-1.11	B	A	IB-L1-1.12	B	B
IB-L1-1.13	B	A	IB-L1-1.14	B	A
IB-L1-1.15	A	A	IB-L1-1.16	C	B
IB-L1-1.17	B	A	IB-L1-1.18	B	B
IB-L1-1.19	B	A	IB-L1-1.20	B	A
IB-L1-1.21	B	A	IB-L1-1.22	B	A
IB-L1-1.23	C	A	IB-L1-1.24	B	A
IB-L1-1.25	B	A	IB-L1-1.26	B	A
IB-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.28	A	A
IB-L1-1.29	C	C	IB-L1-1.30	C	B
IB-L1-1.31	D	D	IB-L1-1.32	C	B
IB-L1-1.33	C	B	IB-L1-1.34	B	A
IB-L1-1.45	B	A	IB-L1-1.46	C	A
IB-L1-1.47	C	B	IB-L1-1.48	C	A
IB-L1-1.49	D	D	IB-L1-1.50	C	B
IB-L1-1.51	D	B	IB-L1-1.52	D	C
IB-L1-1.53	ND	ND	IB-L1-1.55	ND	ND
IA-L2-1.1	C	B	IA-L2-1.2	B	B
IA-L2-1.3	B	A	IA-L2-1.4	C	C

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IA-L2-1.7	D	C	IA-L2-1.8	B	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	C	B
IA-L2-1.11	A	A	IA-L2-1.12	B	A
IA-L2-1.13	C	B	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	C	C	IA-L2-1.16	B	A
IA-L2-1.17	C	B	IA-L2-1.18	B	A
IA-L2-1.19	D	D	IA-L2-1.20	B	A
IA-L2-1.21	B	A	IA-L2-1.22	C	B
IA-L2-1.23	D	C	IA-L2-1.24	C	B
IA-L2-1.25	C	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	A	IB-L2-1.2	ND	A
IB-L2-1.3	B	A	IB-L2-1.4	ND	C
IB-L2-1.5	C	B	IB-L2-1.6	B	A
IB-L2-1.7	ND	A	IB-L2-1.8	B	A
IB-L2-1.9	D	ND	IB-L2-1.10	ND	B
IB-L2-1.11	C	B	IB-L2-1.12	C	B
IB-L2-1.15	D	C	IA-L2-2.1	C	C
IB-L2-2.1	C	C	IA-L3-1.1	ND	ND
IA-L3-1.2	D	D	IA-L3-1.3	D	D
IA-L3-1.4	D	D	IA-L3-1.5	D	D
IA-L3-1.6	C	B	IA-L3-1.7	D	D
IA-L3-1.8	D	C	IA-L3-1.9	D	D
IA-L3-1.10	C	C	IA-L3-1.11	D	D
IA-L3-1.12	D	D	IA-L3-1.13	D	D
IA-L3-1.14	ND	C	IA-L3-1.15	D	D
IA-L3-1.16	D	D	IA-L3-1.17	D	D
IA-L3-1.18	D	C	IA-L3-1.19	D	D
IA-L3-1.20	D	D	IA-L3-1.21	D	D
IA-L3-1.22	D	D	IA-L3-1.24	D	D
IA-L3-1.25	ND	ND	IA-L3-1.26	ND	ND
IA-L3-1.27	D	D	IA-L3-1.28	ND	ND
IA-L3-1.30	D	D	IA-L3-1.31	D	D

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IA-L3-1.32	ND	ND	IA-L3-1.33	D	D
IA-L3-1.34	ND	ND	IA-L3-1.35	ND	ND
IA-L3-1.36	ND	ND	IA-L3-1.37	ND	ND
IA-L3-1.38	D	D	IA-L3-1.39	D	D
IA-L3-1.40	ND	ND	IA-L3-1.41	D	C
IA-L3-1.42	ND	ND	IA-L3-1.43	ND	ND
IA-L3-1.44	ND	ND	IA-L3-1.45	ND	ND
IA-L3-1.46	ND	ND	IA-L3-1.47	ND	ND
IA-L3-1.48	ND	ND-	IA-L3-1.49	ND	ND
IA-L3-1.50	ND	ND	IA-L3-1.51	C	B
IA-L3-1.52	D	C	IA-L3-1.53	ND	ND
IA-L3-1.54	ND	B	IA-L3-1.55	D	D
IA-L3-1.56	ND	C	IA-L3-1.57	C	C
IA-L3-1.58	ND	C	IA-L3-1.59	D	D
IA-L3-1.60	C	B	IA-L3-1.62	D	C
IA-L3-1.63	ND	ND	IA-L3-1.64	ND	ND
IA-L3-1.65	ND	ND	IA-L3-1.66	ND	ND
IA-L3-1.67	D	C	IA-L3-1.69	C	B
IA-L3-1.70	C	B	IA-L3-1.71	C	B
IA-L3-1.72	ND	ND	IA-L3-1.73	ND	ND
IA-L3-1.74	ND	ND	IA-L3-1.76	ND	ND
IA-L3-1.77	ND	ND	IA-L3-1.78	ND	ND
IA-L3-1.79	ND	ND	IA-L3-1.80	ND	ND
IA-L3-1.81	ND	ND	IA-L3-1.82	ND	ND
IA-L3-1.83	C	C	IA-L3-1.84	D	D
IA-L3-1.85	C	C	IA-L3-1.86	ND	ND
IA-L3-1.87	ND	D	IA-L3-1.88	ND	ND
IA-L3-1.89	C	B	IA-L3-1.90	D	C
IA-L3-1.91	C	C	IA-L3-1.94	D	C
IA-L3-1.95	D	D	IA-L3-1.96	C	D
IA-L3-1.97	D	D	IA-L3-1.98	D	C
IA-L3-1.99	ND	C	IA-L3-1.100	ND	D

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IA-L3-1.101	ND	ND	IA-L3-1.102	ND	C
IA-L3-1.103	D	D	IA-L3-1.104	D	D
IA-L3-1.105	D	D	IA-L3-1.107	D	D
IA-L3-1.108	ND	ND	IA-L3-1.111	ND	C
IA-L3-1.112	D	C	IA-L3-1.113	D	D
IA-L3-1.114	ND	ND	IA-L3-1.115	D	D
IA-L3-1.116	ND	ND	IA-L3-1.117	ND	ND
IA-L3-1.118	ND	ND	IA-L3-1.119	C	B
IA-L3-1.120	D	D	IA-L3-1.121	D	C
IA-L3-1.122	ND	B	IA-L3-1.123	C	B
IB-L3-1.1	C	B	IB-L3-1.2	C	B
IB-L3-1.3	ND	C	IB-L3-1.4	D	D
IA-L3-2.1	D	D	IA-L3-2.2	D	D
IA-L3-2.3	ND	ND	IA-L3-2.4	D	D
IA-L3-2.5	D	D	IA-L4-1.1	D	D
IA-L4-1.2			IA-L4-1.3	D	D
IA-L4-1.4	D	D	IA-L4-1.5	ND	ND
IA-L4-1.6	ND	ND	IA-L4-1.7	D	D
IA-L4-1.8	D	C	IA-L4-1.9	ND	B
IA-L4-1.10	ND	ND	IA-L4-1.11	C	B
IA-L4-1.12	C	C	IB-L4-1.1	C	B
IA-L5-1-1.1	ND	ND	IA-L5-1-1.2	ND	ND
IA-L5-1-1.3	ND	ND	IA-L5-1-1.4	ND	ND
IA-L5-1-1.5	ND	ND	IA-L5-1-1.6	ND	ND
IA-L5-1-1.7	ND	ND	IA-L5-1-1.8	ND	ND
IA-L5-1-1.10	ND	ND	IA-L5-1-1.11	ND	ND
IA-L5-1-1.12	ND	ND	IA-L5-1-1.13	ND	ND
IA-L5-1-1.14	ND	ND	IA-L5-1-2.1	ND	ND
IA-L5-1-2.2	ND	ND	IA-L5-2-1.1	C	B
IA-L5-2-1.2	C	C	IB-L5-2-1.1	B	A
IB-L5-2-1.2	C	B	IA-L6-1.1	C	B
IA-L8-1.1	C	C	IA-L9-1.1	ND	ND

Composto	1a	1b	Composto	1a	1b
IA-L9-1.2	ND	ND	IA-L9-1.3	ND	ND
IA-L9-1.4	D	C	IA-L11-1.1	C	B
IA-L12-1.1	C	B			

Todas as referências (patente e não patente) citadas acima são incorporadas por referência neste pedido de patente. A discussão dessas referências é tencionada meramente resumir as asserções feitas por seus autores. Nenhuma admissão é feita que qualquer referênci
5 referênci
referência (ou uma porção de qualquer referência) é relevante à técnica antecedente (ou antes de toda a técnica). Aplicantes reservam o direito de desafiar a acurácia e pertinência das referências citadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftelen-2-il)metanosulfonamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.
- 5 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um sal de sódio.

Figura 1

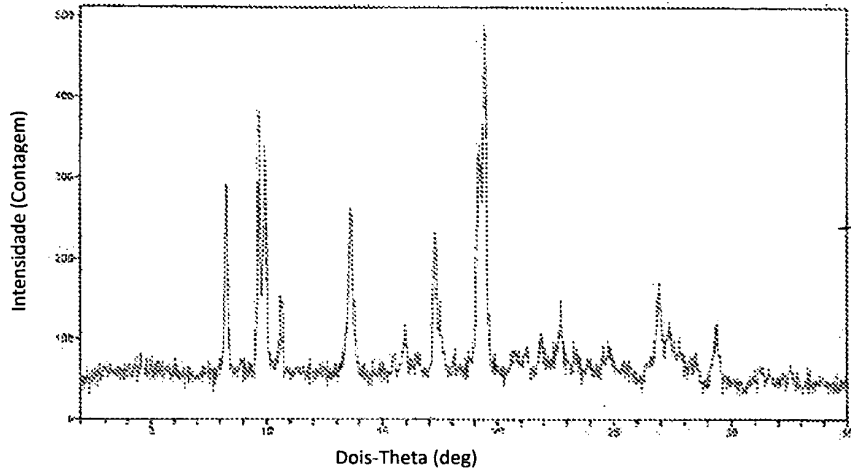


Figura 2

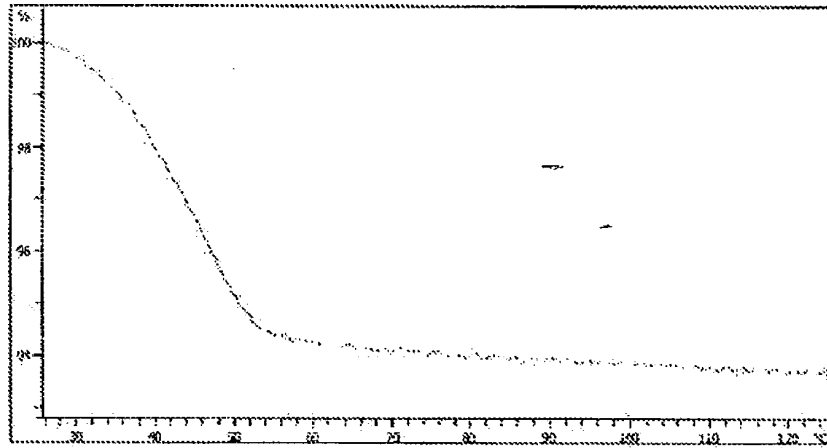


Figura 3

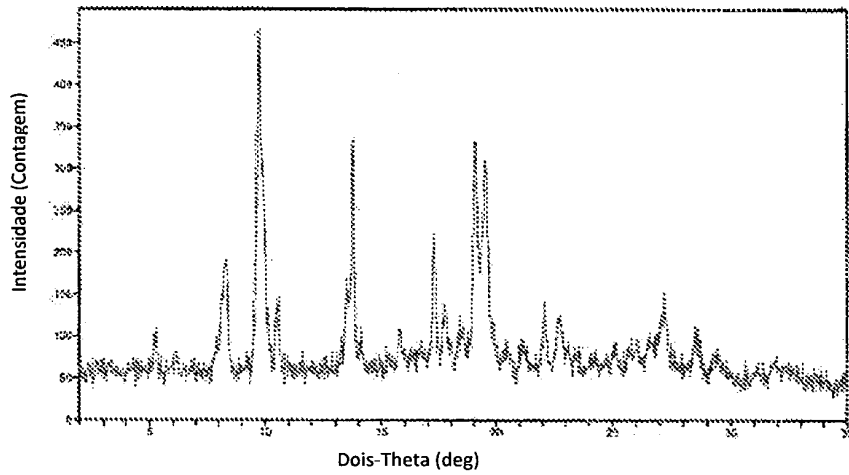


Figura 4

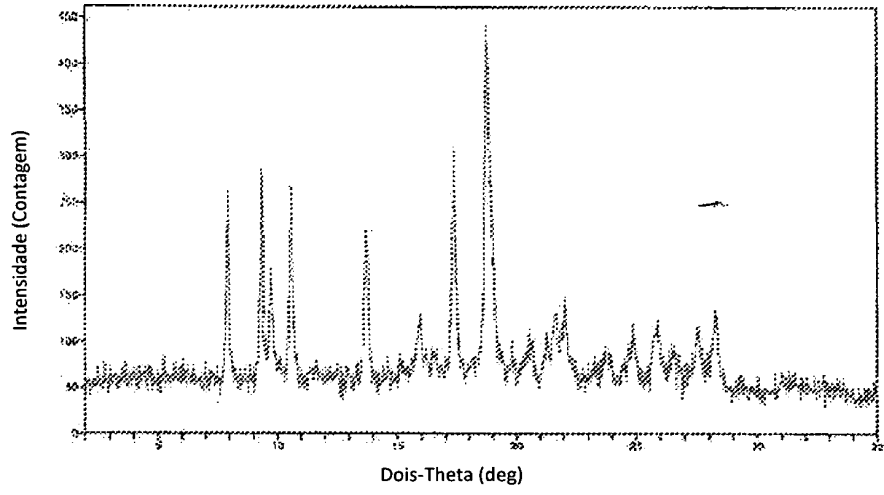


Figura 5

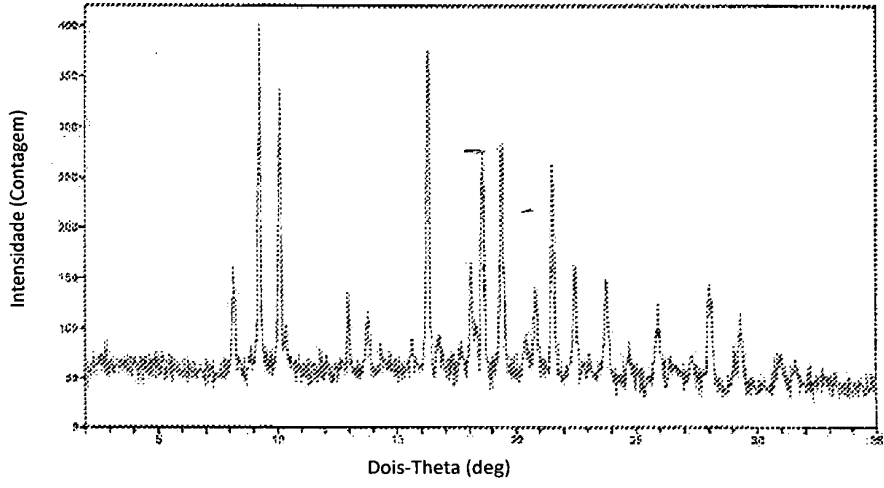


Figura 6

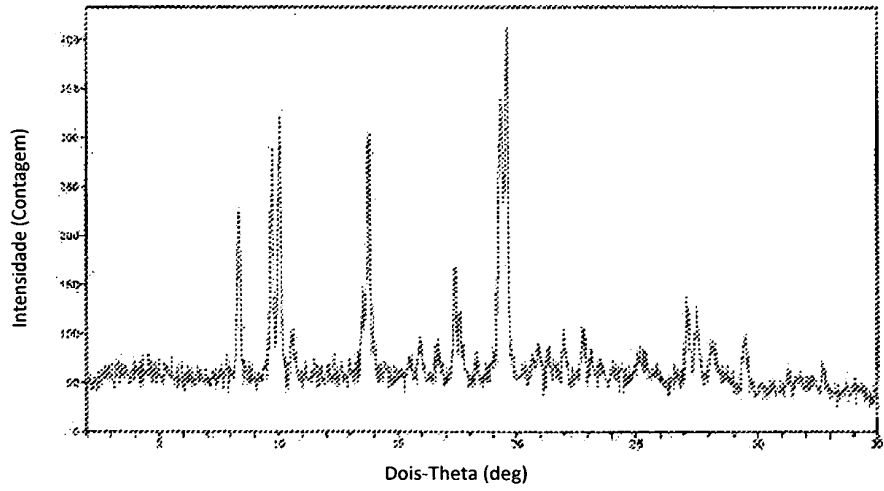


Figura 7

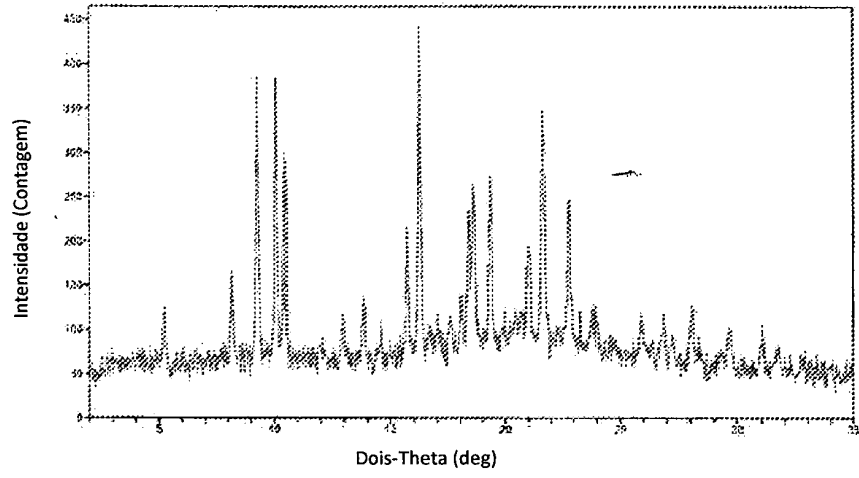


Figura 8

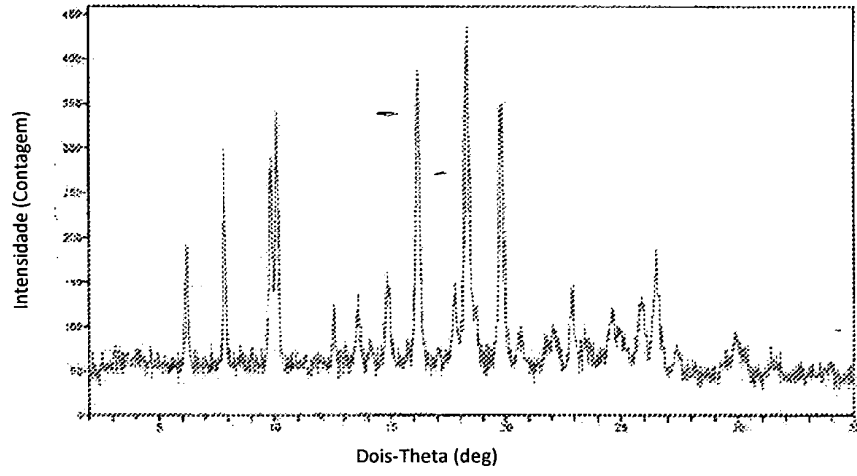


Figura 9

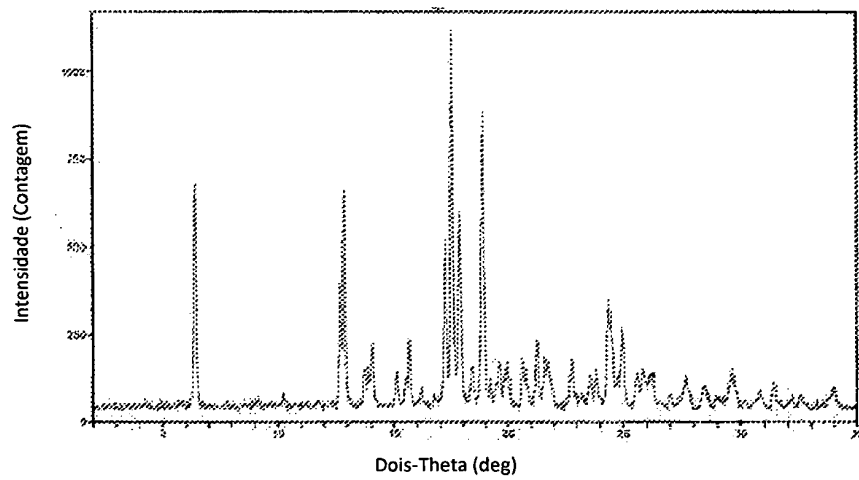


Figura 10

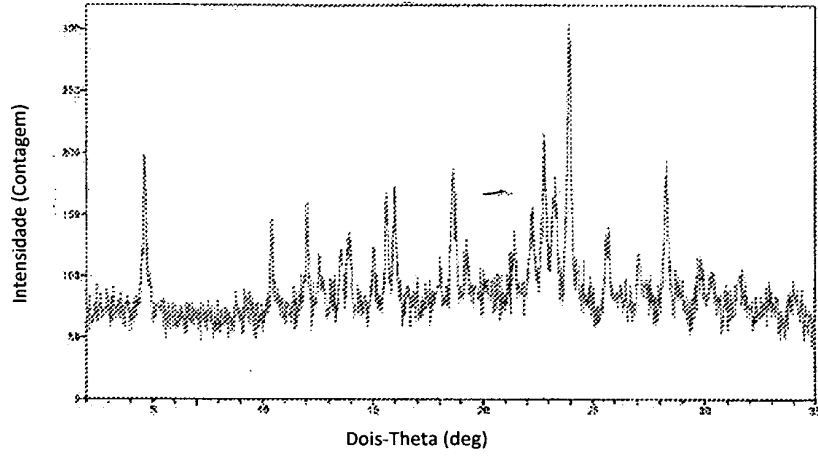


Figura 11

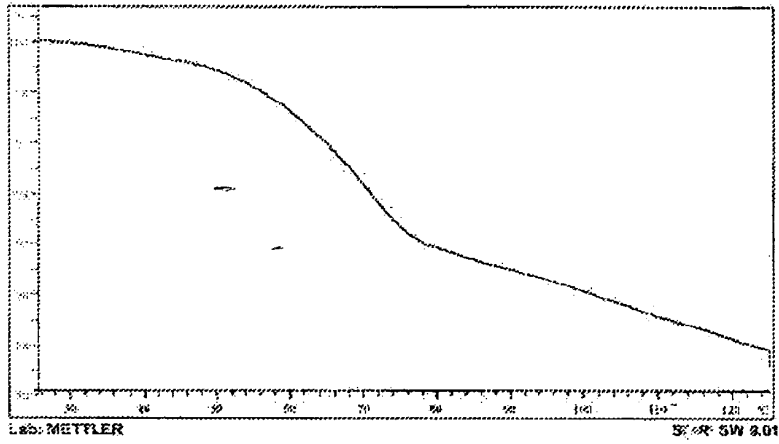


Figura 12

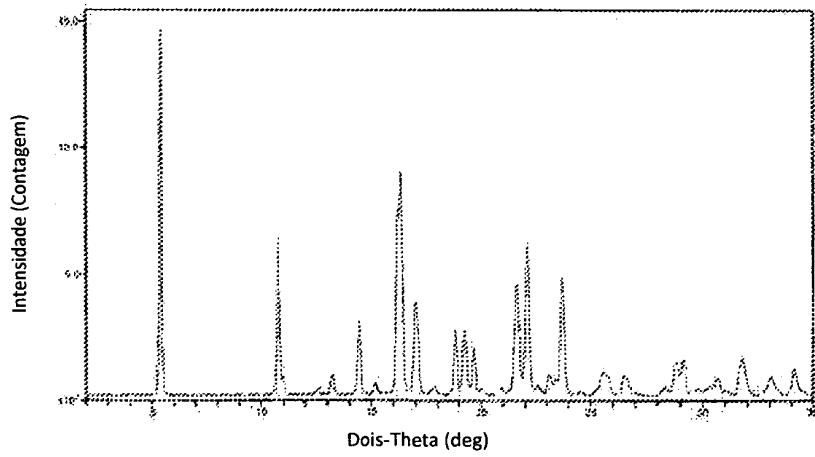


Figura 13

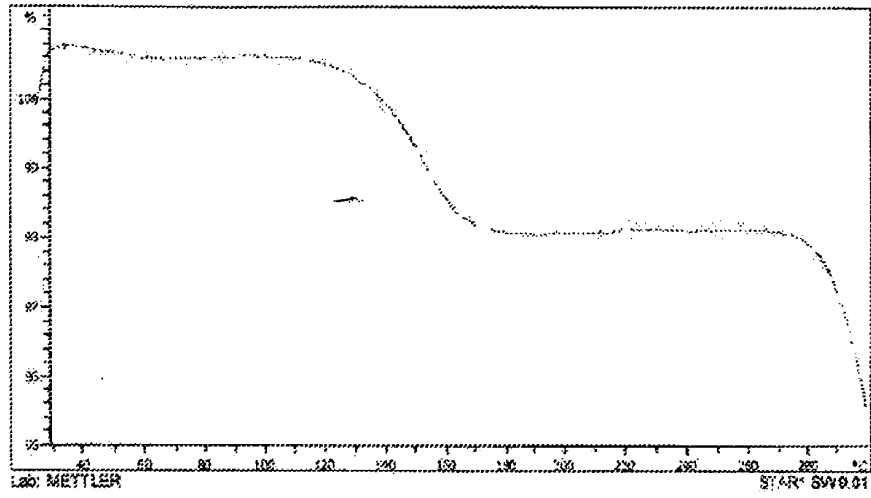


Figura 14

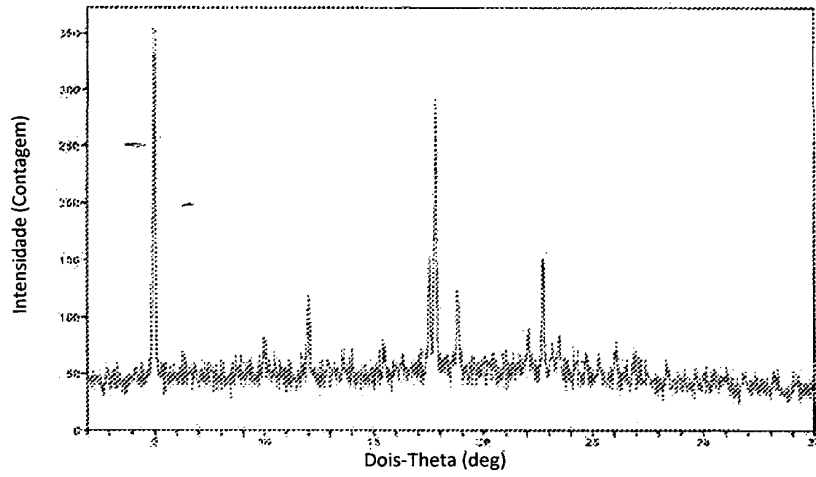


Figura 15

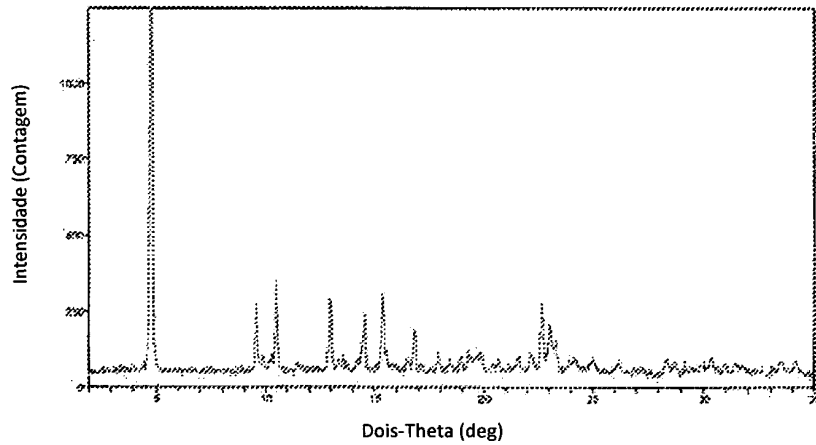


Figura 16

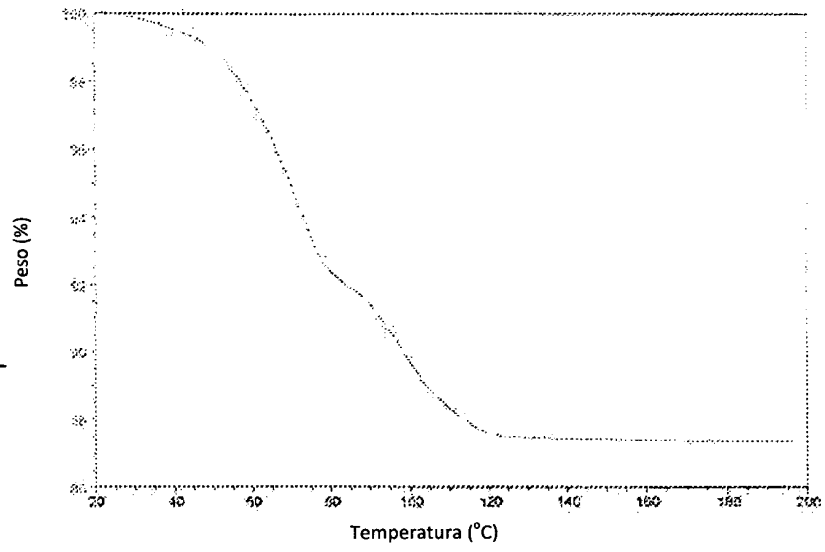


Figura 17

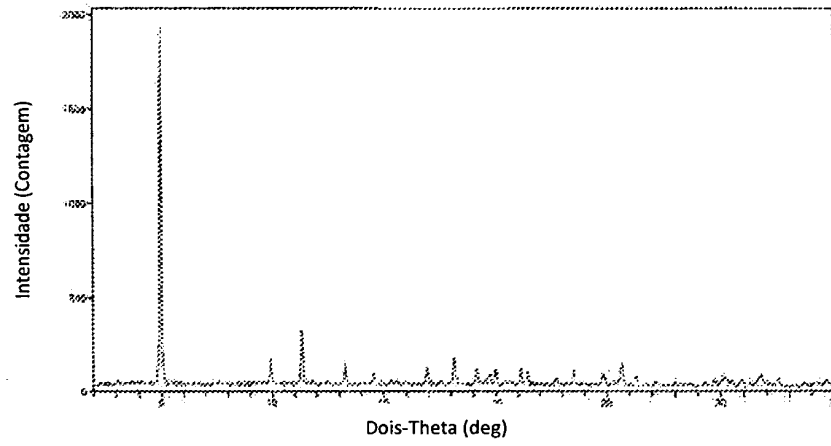


Figura 18

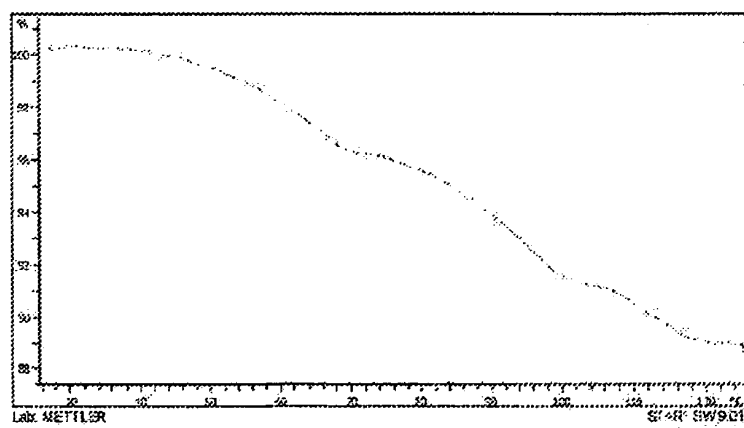


Figura 19

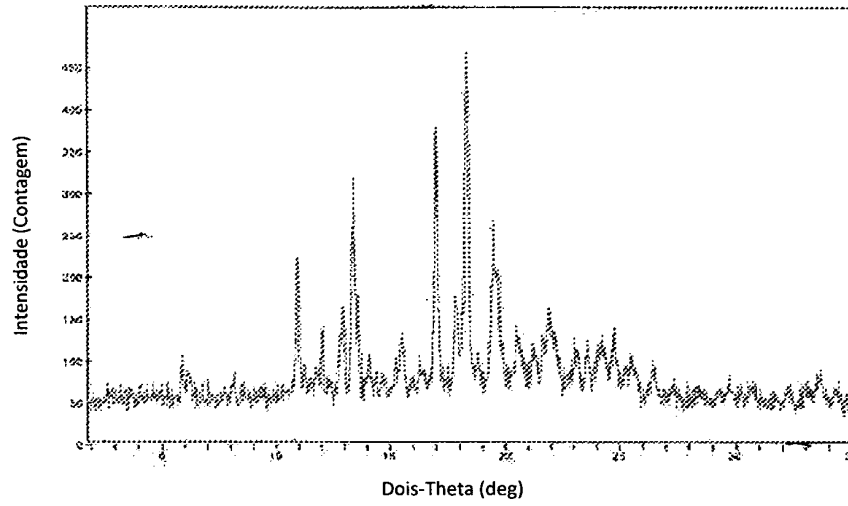


Figura 20

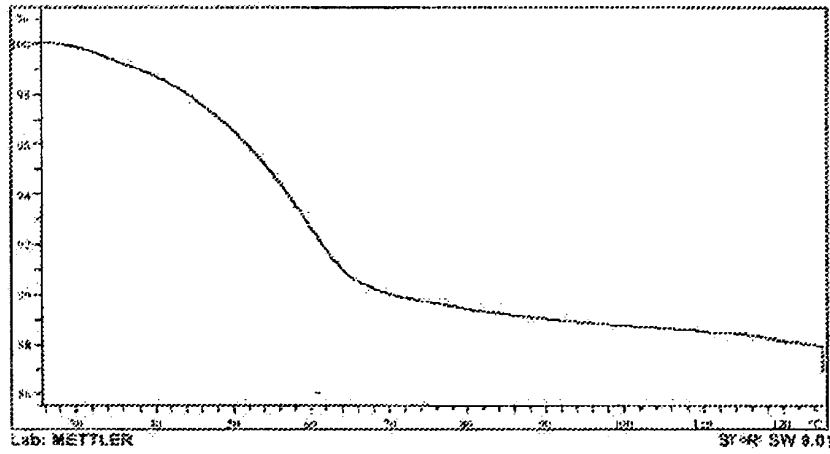


Figura 21

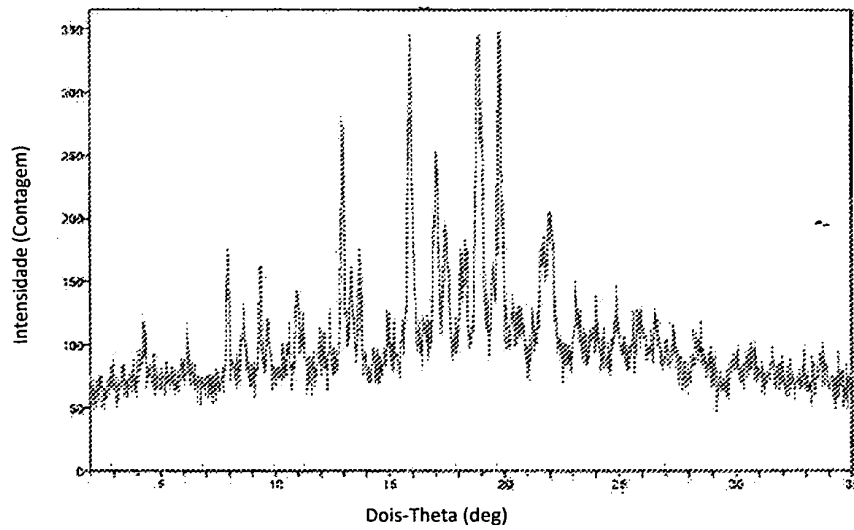


Figura 22

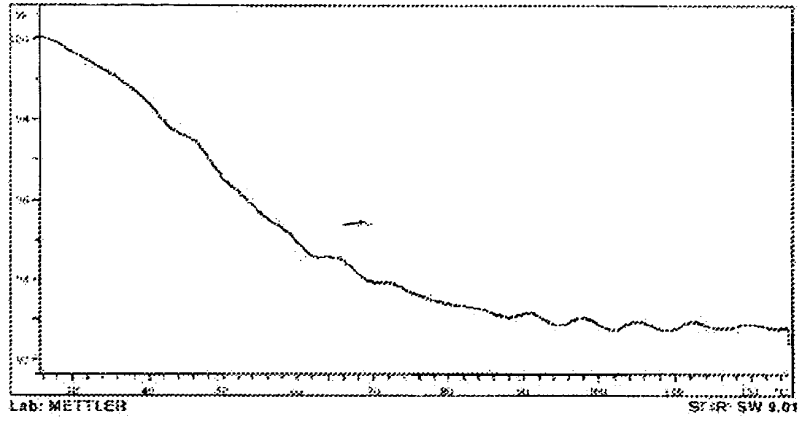


Figura 23

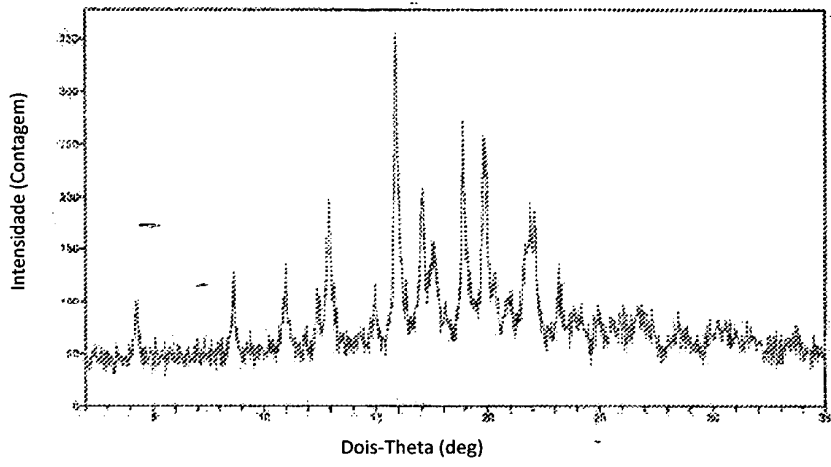


Figura 24

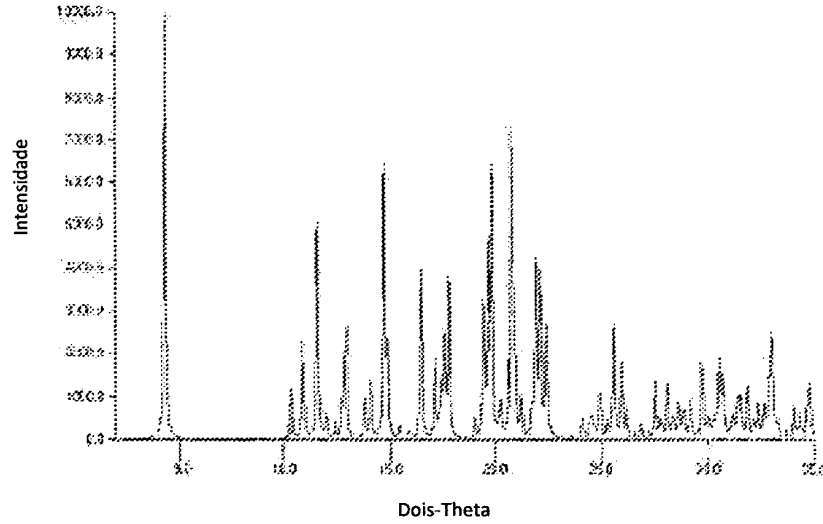


Figura 25

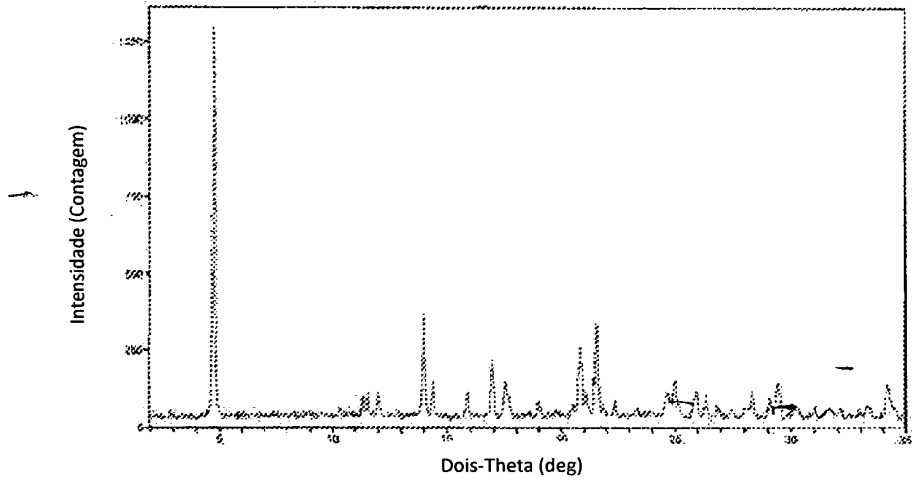


Figura 26

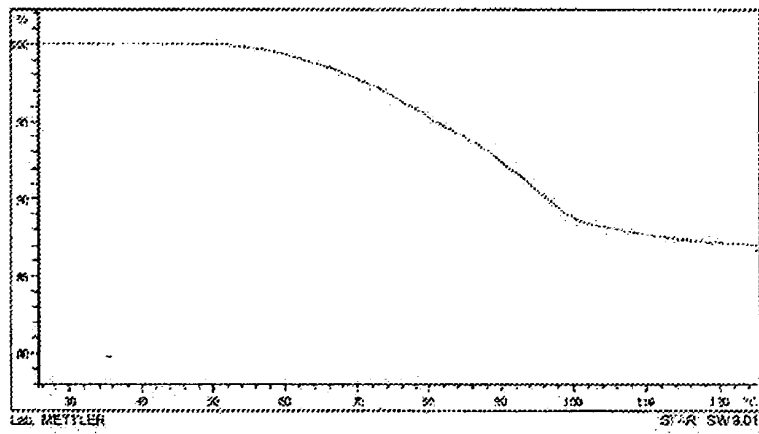


Figura 27

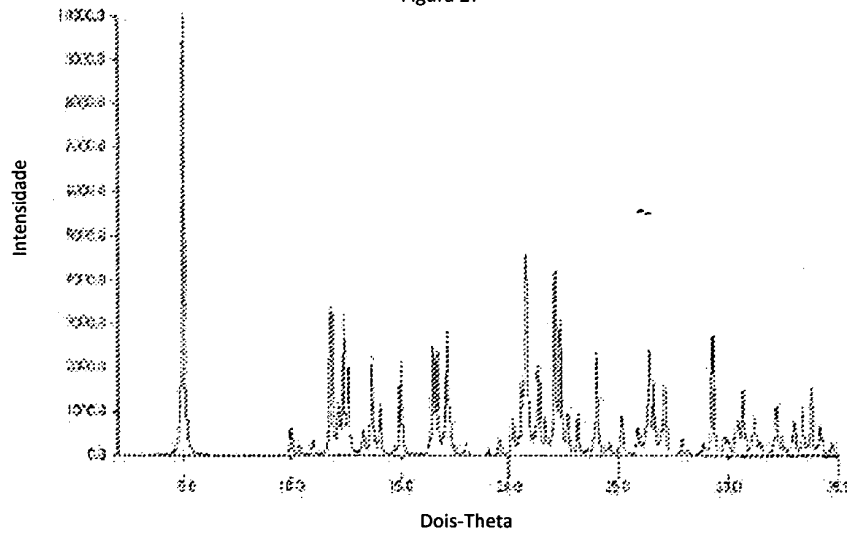


Figura 28

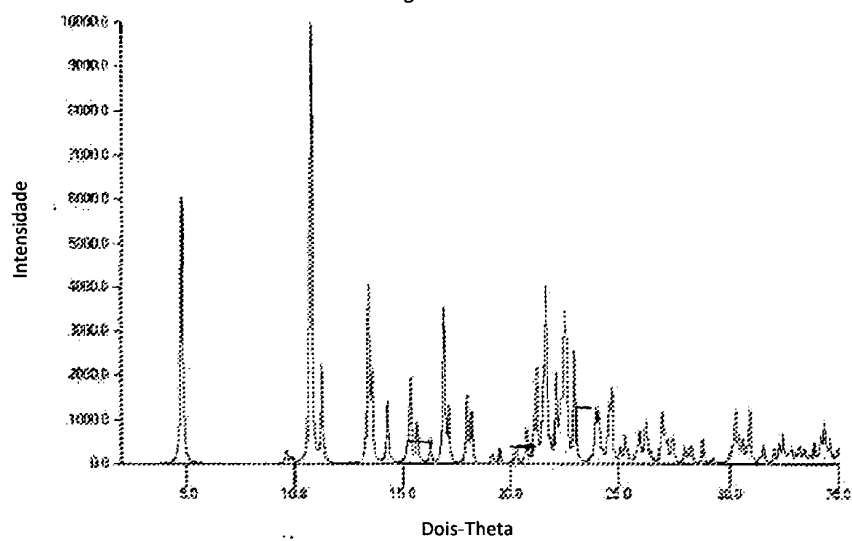


Figura 29

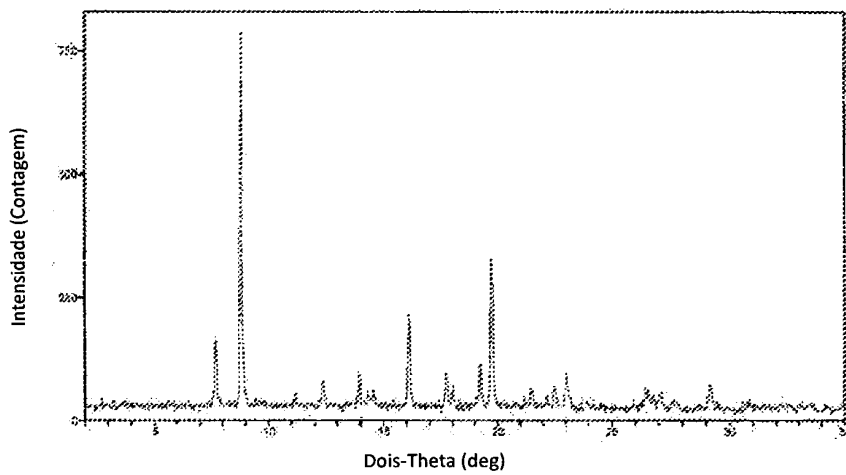


Figura 30

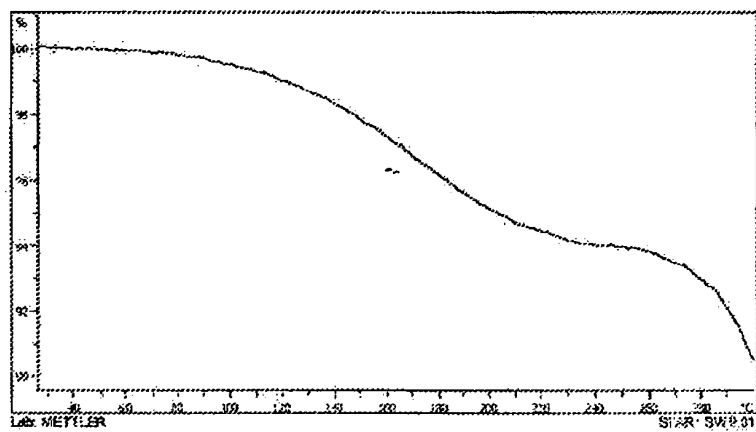


Figura 31

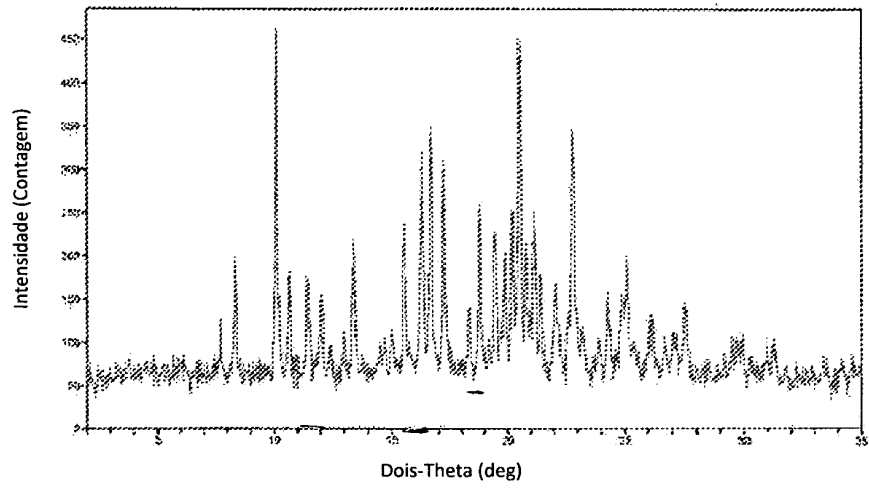


Figura 32

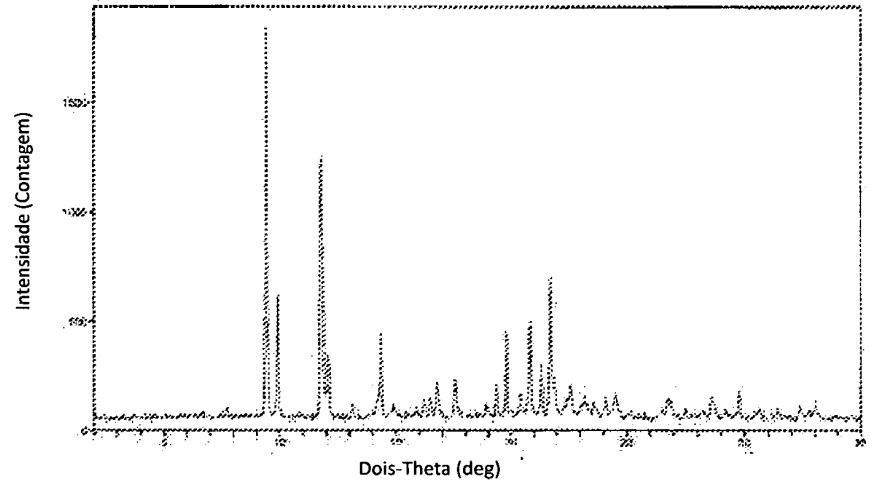


Figura 33

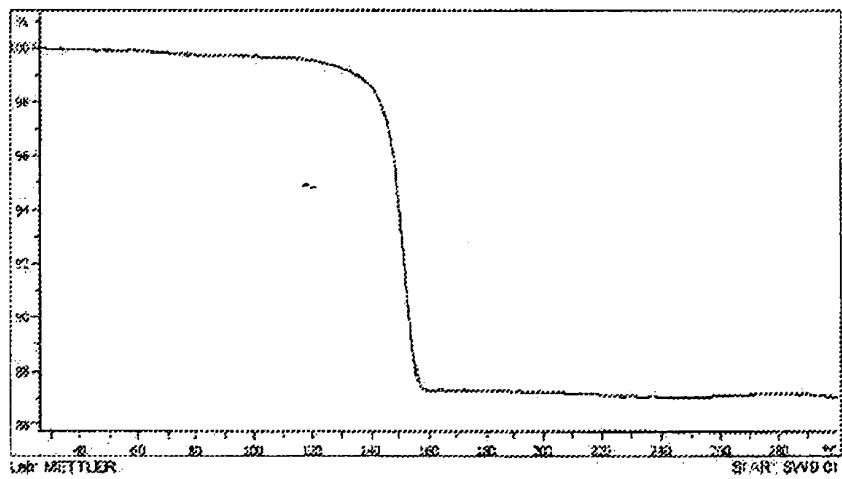


Figura 34

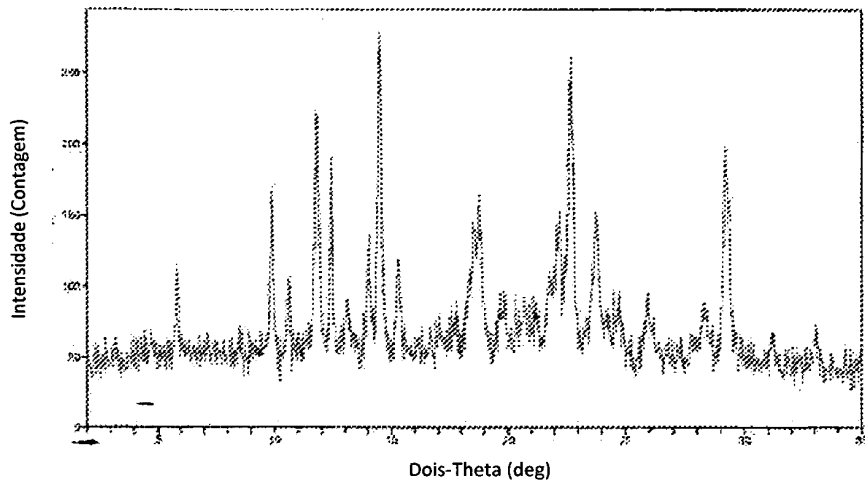


Figura 35

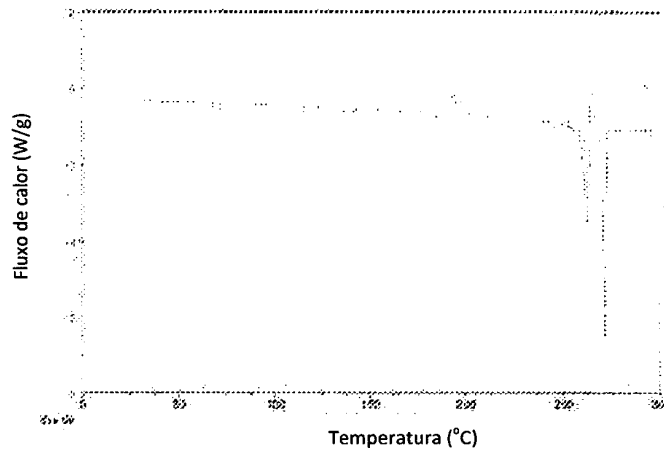


Figura 36

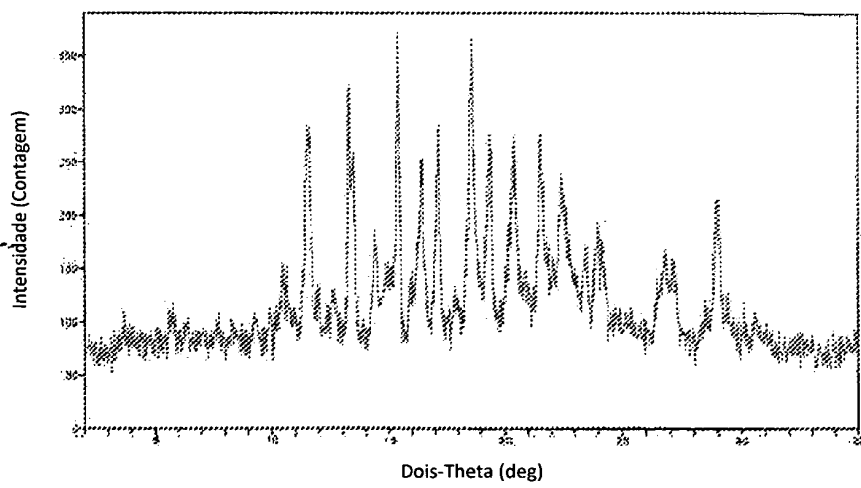


Figura 37

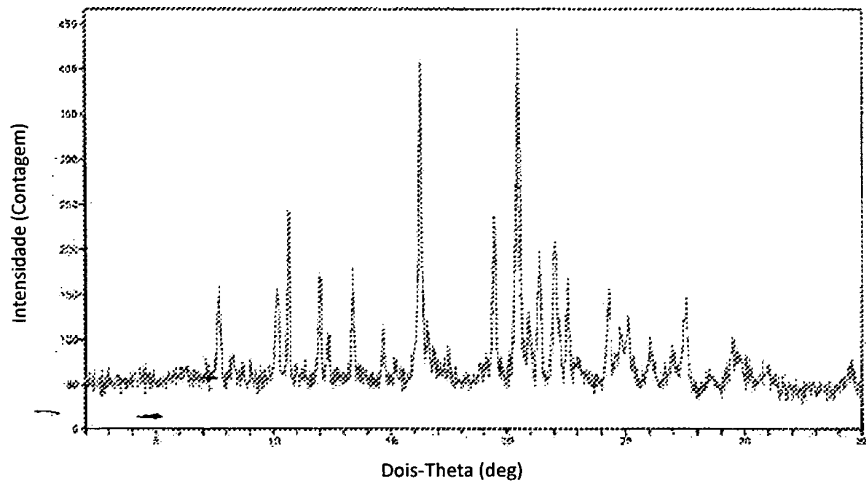


Figura 38

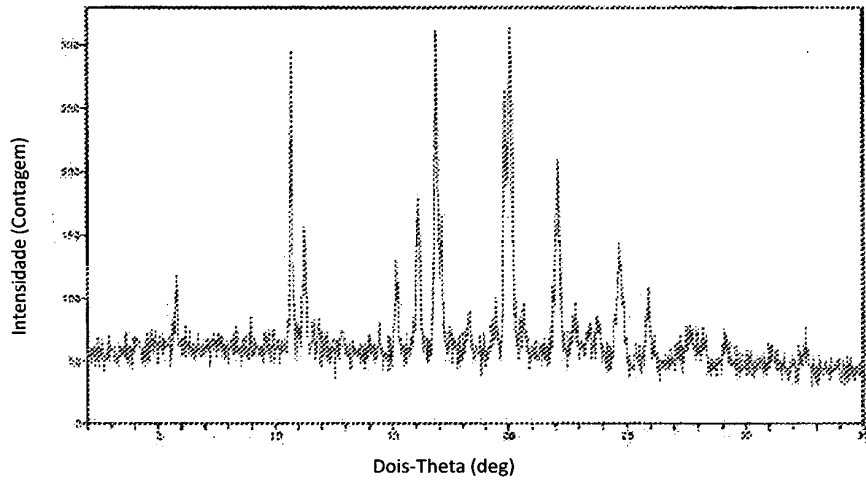


Figura 39

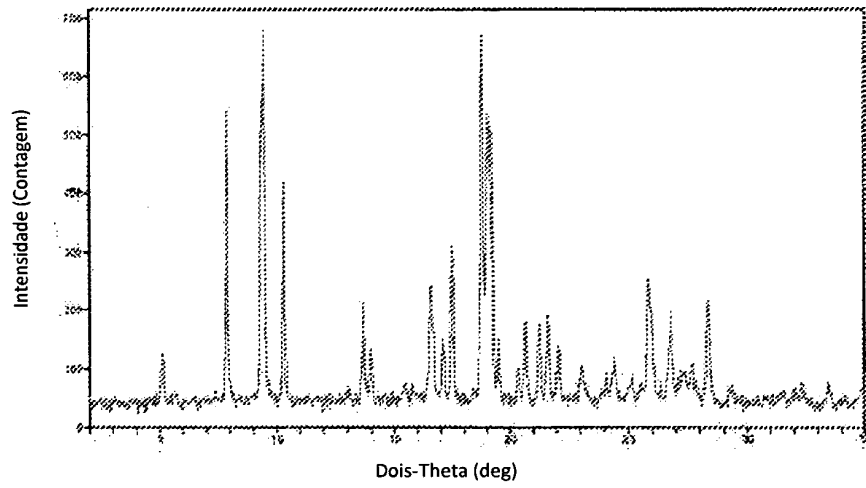


Figura 40

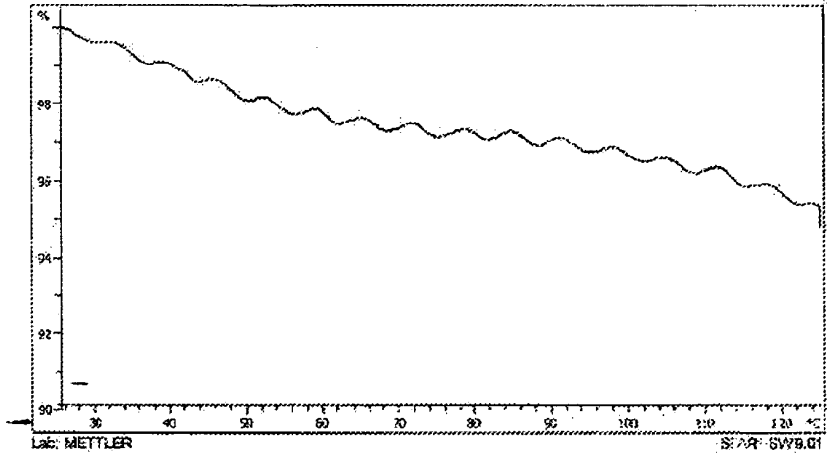


Figura 41

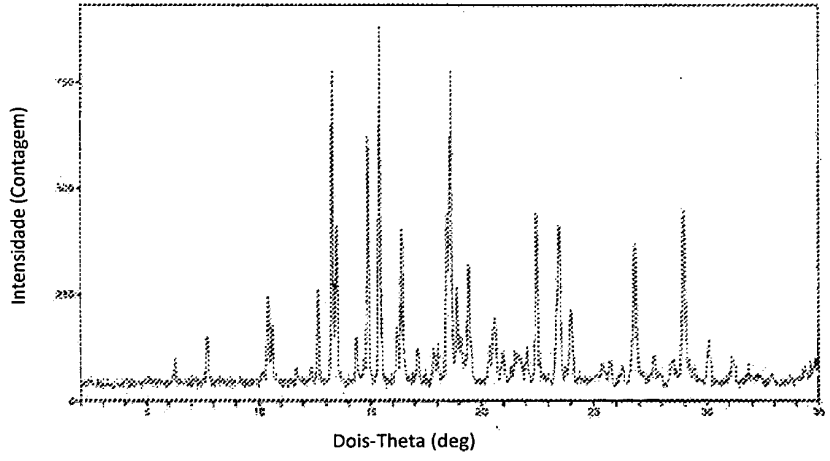


Figura 42

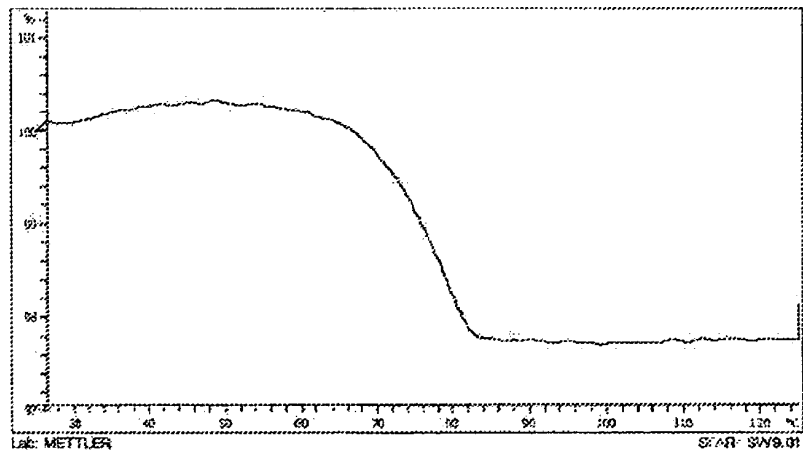


Figura 43

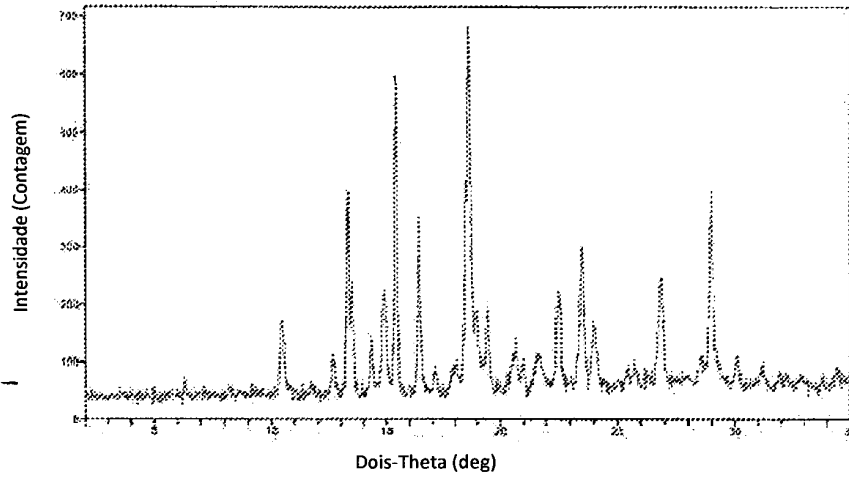


Figura 44

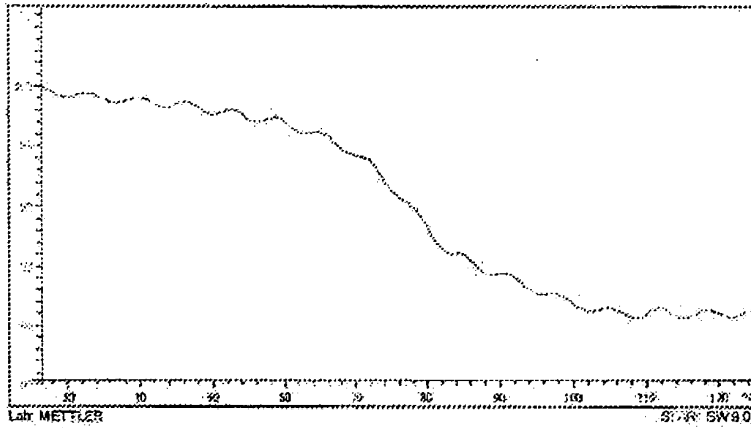


Figura 45

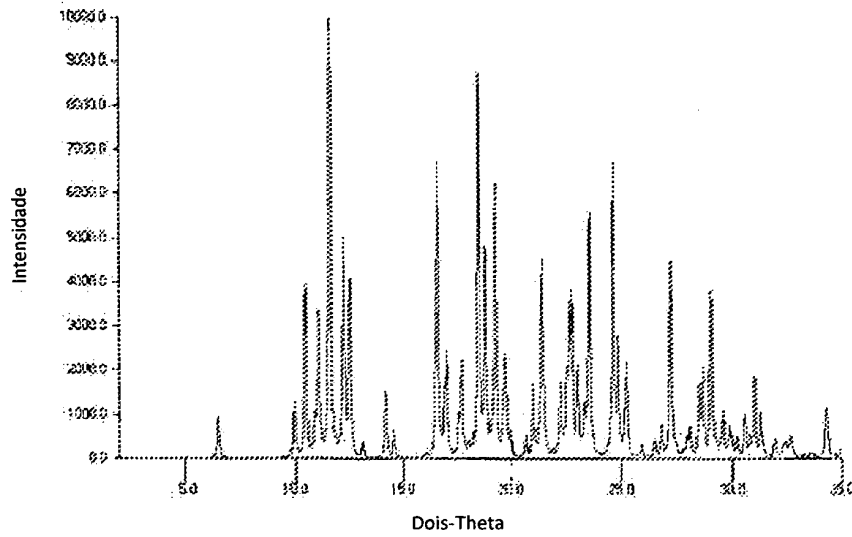


Figura 46

